FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

N° 334

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

VU VAN KHAI

né le 13 Mai 1919 à Vinh Trù - Hanam (Viet Nam)
Interne au Centre Hospitalier L. Pasteur de Colmar

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'ANEMIE A HEMATIES FALCIFORMES

Président : M. J. BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

VU VAN KHAI

né le 13 Mai 1919 à Vinh Tru - Hanam (Viet Nam)
Interne au Centre Hospitalier L. Pasteur de Colmar

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'ANEMIE A HEMATIES FALCIFORMES

Président : M. J. BERNARD, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)		ETTORI (J.)
» » (Profr à titre personnel)		SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)		BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	N.
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		N.
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
» (Profr à titre personnel)		TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLJANSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE . . . BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes Parents

Leur sacrifice et leurs prévoyance
m'ont permis de poursuivre mes études
jusqu'à mon âge.

Sans eux je ne serais pas ce que je suis.

A mes Frères mes belles-soeurs
et à mes nièces.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

De la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital S^{t}. Louis

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette Thèse
Avec mes hommages respectueux.

A Messieurs les Professeurs

membres du Jury de notre Thèse

A Monsieur le Docteur Pierre BARTHELME

Médecin chef du service de Médecine
de l'hôpital Pasteur de Colmar

Nous lui dédions ce travail (puisé dans un cas de son service).
Nous lui sommes reconnaissants pour son enseignement clinique et surtout moral qui nous a permis de nous retremper en pleine terre française dans le cadre de la morale extrême orientale.

A Mademoiselle le Docteur Suzanne ROGER

Ancien chef de clinique de la Faculté de Strasbourg
Médecin adjoint du service de médecine de l'hôpital Pasteur de Colmar qui, malgré son travail surchargé a bien voulu critiqués notre travail et nous donner ses conseils.

Qu'elle soit assurée de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur G. Schapira

de la faculté de Médecine de Paris

Qui a bien voulu nous prodiguer ses conseils dans l'élaboration de cette Thèse.

Avec notre respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur Fruhling

de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Avec notre respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur Waitz

de la Faculté de Médecine de Strasbourg

A nos maîtres de la Faculté

A Monsieur le Docteur Delage

Assistant d'anatomie pathologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg

A nos camarades et amis qui ont bien voulu nous aider à mener ce travail à bien.

INTRODUCTION

Nous pourrons éviter bien des erreurs de diagnostic si devant un malade anémique appartenant à certains groupements ethniques bien définis et présentant des douleurs simulant des syndromes chirurgicaux et autres, nous pensons systématiquement à la drépanocytose maladie décrite pour la 1ère fois il y a un demi siècle et actuellement très bien codifiée. Le diagnostic clinique peut être confirmé par le diagnostic hématobiologique qui est à la portée de n'importe quel laboratoire de clinique (falciformation provoquée, hémoglobine S...)

C'est ainsi que nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'anémie drépanocytaire alors que nous étions interne du Docteur Pierre BARTHELME, médecin chef de Service de médecine du centre hospitalier Louis Pasteur de Colmar.

Il s'agit en l'occurence d'un noir Mr. L... C... originaire du Togo (Afrique) âgé de 22 ans qui nous a été adressé pour pneumonie de la base Droite confirmée radiologiquement.

Dans ses antécédents il a présenté depuis son enfance de l'asthénie, de la dyspnée et des palpitations cardiaques. Il a été hospitalisé à différentes reprises à Lomé (Togo) pour anémie, subictère conjonctival, crises douloureuses abdominales ou ostéoarticulaires paroxystiques. Une de ces crises abdominales a nécessité une appendicectomie. Au point de vue familial le père et une des soeurs du malade présenteraient les mêmes plaintes que lui.

L'examen a montré un foyer pleuro pulmonaire de la base droite, un souffle systolique mésocardique sans irradiation, une adénopathie axillaire droite, il n'y a pas d'Hepatospléno mégalie. Les conjonctives sont subictériques. Le malade présente en outre une anémie hypochrome à 3 340 000 Globules rouges, avec 62% d'hémoglobine, de nombreux corps de Jolly, une normoblastose à 39% et une leucocytose persistante même après disparition de la fièvre.

En présence d'une anémie avec érythroblastose chez un noir, nous suspectons une thalassémie ou une drépanocytose.

Des examens complémentaires ont été immediatement demandés : les radiographies montrent une altération de certaines pièces squelettiques.

- L'électrophorèse sur papier (faite dans les laboratoires du Pr. WAITZ de Strasbourg) révèle l'existence d'une hémoglobine anormale de type S.

- L'épreuve de falciformation provoquée (dont nous détaillerons plus loin les techniques) montre des hématies en faucille.

- La bilirubinémie est légèrement augmentée

- L'hématocrite est un peu abaissée (35%)

- La vitesse de sédimentation est normale

Le diagnostic d'anémie drépanocytaire est ainsi posé et il sera confirmé par la clinique et l'évolution ultérieure de la maladie.

Nous avons pu suivre le malade jusqu'au moment où il quitte la France vers fin juillet 1960. L'anémie érythroblastique persiste presque constamment, à part 2 ou 3 périodes de réparation bien éphémères. L'asthénie et la dyspnée n'ont jamais régressé complètement ; les conjonctives restent subictériques ; les crises douloureuses abdominales et ostéo-articulaires avec fièvre légère se succèdent les unes après les autres. Le malade à d'ailleurs été réhospitalisé à 2 reprises toujours pour les mêmes symptômes et également pour une fièvre typhoïde et une ostéomyélite typhique.

HISTORIQUE

Herrick a décrit pour la première fois en 1910 dans les "Archives of Internal Medecine", chez un malade noir de 20 ans né aux petites Antilles anglaises, une anémie chronique avec des poussées aiguës, et des hématies d'aspect effilé, falciforme ("péculiar, elongated and sickle shaped erythrocytes")

(Remarquons en passant que déjà dès 1840 Gulliver a décrit des hématies en forme de faucilles et de croissants coexistant avec des hématies discoïdes dans le sang du cerf mexicain ou perse.)

Le jeune malade de Herrick se plaint de dyspnée, d'asthénie et de douleurs musculaires et épigastriques intenses. L'examen clinique révèle des muqueuses pâles, un ictère, une poly-adénopathie et des ulcères de Jambe. Il y a par ailleurs : cardiomégalie, albuminurie et cylindrurie.

Un an après Herrick, Wash Burn décrit un autre cas d'anémie semblable, puis Cook et Meyer rapportent également un troisième cas.

En 1917 Emmel décrit pour la première fois le phénomène de la falciformation provoquée : il remarque une augmentation considérable du nombre d'hématies falciformes dans une préparation dont on a lutté les bords de la lamelle avec de la vaseline.

De même les Hématies du père du malade (qui n'est pas anémique) normales sur les frottis subissent le même phénomène de la falciformation provoquée mais à un degré moindre.

A partir de 1923 la drépanocytose n'est plus une affection rare, on publie de nombreux cas chez des noirs d'Amérique, d'Afrique et chez un certain nombre de groupements ethniques de race blanche.

En 1927 Hahn et Gillepsie découvrent la cause de la falciformation : c'est le manque d'oxygène. La falciformation se produit en milieu privé d'oxygène, mais disparait dès que les globules rouges sont remis en présence d'oxygène.

Ces mêmes auteurs ont remarqué d'autre part que le phénomène de la falciformation provoquée se produit également chez les ascendants ou collatéraux d'anémiques drépanocytaires sans que ces sujets soient affectés de troubles cliniques ni même de perturbations hématologiques ; d'où découlent le caractère familial et héréditaire l'anomalie, et la distinction de la forme mineure (Sicklémie) et de la forme majeure (Sicklanémie).

Neel en 1947 émet la théorie génétique : les formes latentes correspondent à l'état hétérozygde les formes patentes correspondent à l'état homozygote .

Enfin une découverte capitale faite en 1949 par Pauling, Itano, Singer et Wells permet de distinguer l'Hémoglobine des drépanocytaires de l'Hémoglobine normale. Elles se différencient par un certain nombre de caractères et par leur comportement électrophorétique.

Bien d'autres auteurs encore P.L. Masne, Comby, Leroy, Linhard, Harvier, Benhamou... pour ne citer qu'eux ont contribué par leurs travaux à l'étude de la drépanocytose.

*

* *

Influence du sexe

Selon les uns la drépanocytose se répartit indifféremment dans les 2 sexes, pour d'autres la fréquence est plus grande dans le sexe féminin.

Dans la famille de notre malade qui est du sexe masculin et qui a 2 frères et 3 soeurs, une de ses soeurs serait atteinte de la même affection ; nous n'en avons pas la certitude biologique, mais d'après le malade, sa soeur cadette présente exactement les mêmes symptômes cliniques que lui.

Influence de l'âge

Dans sa thèse Fourquet soutient qu'il n'y a pas en ce qui concerne la forme hétérozygote (Sicklémie) de variations significatives en fonction de l'âge, la Sicklémie ne lui parait pas être un facteur de lethalité important.

Mais tous les auteurs, sont quasi unanimes pour admettre que la forme homozygote (Sicklanémie) intéresse surtout les jeunes enfants de moins de dix ans au dessus de cet âge il y en a déjà beaucoup moins et la Sicklanémie est extrêmement rare au dessus de trente ans.

Notre malade a 22 ans mais dès son plus jeune âge, alors qu'il allait à l'école primaire il devait souvent s'absenter à cause de manifestations douloureuses abdominales ou osseuses.

La rareté de la sicklanémie à l'âge adulte ne signifie malheureusement pas qu'à cet âge une guérison spontanée intervienne, mais bien plutôt une mortalité infantile énorme dans la première décade de la vie.

On peut se demander à quel âge apparaissent les premières manifestations de la Sicklanémie à part les très rares cas diagnostiqués par Heldrich (au troisième jour de la vie) Frazier et Rice (au 19^{è} jour) et Vandepitte (à la 7^{è} semaine) on peut dire avec Conley, Martin et Réginos d'une part et Scott et Collaborateurs d'autre part que les premières manifestations cliniques apparaissent vers l'âge de trois ans à trois ans et demi.

Des auteurs comme Watson, Stahmann et Ribello faisant des recherches sur le phénomène de la falciformation provoquée des Hématies des nouveaux nés ont pu découvrir qu'à la naissance, seules les hématies contenant de l'Hémoglobine adulte de type S peuvent falciformer et que la difficulté de la falciformation des hématies des nouveaux-nés est due à la présence de l'Hémoglobine foetale. Celle-ci disparaissant peu à peu pour faire place vers le quatrième mois à l'Hémoglobine adulte, le pouvoir de falciformation augmente progressivement.

ETHNOLOGIE

Comme nous l'avons déjà mentionné au début de ce travail la drépanocytose, découverte chez un noir d'Amérique, a été longtemps considéré comme une affection n'intéressant uniquement que les noirs.

De très nombreuses études ont permis d'affirmer que cette conception est fausse : les maladies à hématies falciformes ont été observées en Asie également chez les Dravidiens du Sud de l'Inde et à Ceylan et aussi chez des blancs d'origine grecque, italienne, sicilienne ou caucasienne.

Nous n'insistons pas sur ce chapitre de l'éthnologie un travail extrêmement complet a été fait sur ce sujet par le Dr. Fourquet dans sa thèse (la dystrophie falciforme des Hématies, les Syndrômes Sicklémiques).

Ajoutons seulement que la drépanocytose n'est pas seulement l'apanage de la race humaine : depuis bien longtemps avant Herrick on a signalé la présence d'Hématies falciformes chez le cerf.

ETUDE GENETIQUE

L'atteinte même des nouveaux nés, les caractères racial et familial de la drépanocytose en font une affection de nature constitutionnelle et héréditaire

La théorie génétique de Neel en explique le mécanisme de la transmission.

Tout comme pour la transmission de la Thalassémie (Théorie élaborée également par Neel) la transmission de la drépanocytose se fait grâce à un gène dominant. Le sujet, porteur du gène, marié à un sujet non porteur transmet théoriquement la tare à la moitié de ses enfants.

Ces enfants hétérozygotes sont des porteurs sains, ne présentant aucun symptôme clinique : mais le test de la falciformation provoquée est positif chez eux (ce sont des sicklémiques - Sickle cell trait).

Si deux sujets tous deux hétérozygotes se marient : théoriquement on aura : 25% des enfants homozygotes, malades. 50% de porteurs hétérozygotes et 25% d'enfants sains.

Chez les homozygotes (Sicklanémiques - Sickle cell - anémia) la maladie est extériorisée : les différents symptômes peuvent se voir ici.

Notre malade est donc par définition un homozygote. D'ailleurs l'homozygotisme de notre malade sera également établi plus loin par le caractère électrophorétique de son hémoglobine.

Cette théorie de Neel est très simple et très claire. Cependant dans la pratique Neel a lui même rencontré des exceptions : ainsi il a publié un cas où un enfant hétérozygote avait ses deux parents non sicklémiques. Et un autre cas où une malade, atteinte de la forme la plus typique qui soit (homozygote) n'avait qu'un de ses parents, sa mère, hétérozygote.

Neel a tenté d'expliquer lui-même ces exceptions :

1°/ Le père légal n'est pas le père biologique ce qui peut se vérifier par la confrontation des groupes sanguins ou même par aveu de la mère.

2°/ Echec technique de la mise en évidence de la falciformation. Mais ici l'étude des différents caractères de l'Hémoglobine pourrait trancher la question.

3°/ Mutation.

4°/ Effet de renforcement sur le gêne drépanocytaire par un autre gêne pathologique transmis par un parent sain à son enfant. Un exemple a pu être trouvé chez un malade présentant le phénomène de la falciformation provoquée et dont l'un des parents est hétérozygote et l'autre sain (vis à vis de la drépanocytose bien entendu) mais porteur de gène thalassémique.

Le gêne thalassemique transmis par l'un de ses parents au malade a exercé ici un effet de renforcement sur le gène drépanocytaire hérité de l'autre parent (Sicklanémie type Sylvestroni-Bianco ou maladie microdrépanocytaire).

Par analgie on admet que le même effet peut se produire dans l'association du gêne drépanocytaire avec :

1°/ un gêne de l'Hémoglobine C (Sicklanémie type Itano-Neel-Zuelzer-Kaplan) Cette association est bien moins sévère que l'anémie des homozygotes S.

2°/ Un gêne de l'Hémoglobine D deux familles porteurs de cette association ont été boservées.

3°/ Un gêne de l'Hémoglobine E
ou de l'Hémoglobine G
(aucun cas n'a pu encore être observé)

Par contre il est une association qui ne donne pas lieu à un effet de renforcement, donc pas d'anémie, c'est celle de la drépano-elliptocytose. Faden, Linhard, Vandepitte et Perrin ont décrit plusieurs cas où ces deux tares coexistent chez un même individu sans qu'il y ait effet de renforcement.

CLINIQUE

L'étude clinique concerne avant tout la forme homozygode la Sicklanémie, qui seule se traduit par des signes cliniques, hématologiques et biologiques. La forme hétérozygote n'a pas d'expression clinique et se traduit uniquement par la falciformation provoquée et la présence d'un pourcentage d'Hémoglobine S.

Les premiers symptômes apparents peuvent se manifester très tôt dès les premiers jours de la vie, mais cela est très rare. Heldrich a observé un cas dès le troisième jour après la naissance.

En général c'est à partir du quatrième mois après la naissance que se manifestent les signes cliniques et cela surtout en Afrique, car aux Amériques les cas observés avant l'âge d'un an se comptent.

Nous n'avons pu déterminer exactement le début des signes cliniques chez notre malade ; mais selon lui, il aurait toujours été maladif dès son plus jeune âge.

Le début réel de la drépanocytose est insidieux le plus souvent devant une asthénie, une fatiguabilité anormale, persistante, la maladie passe inaperçue, ou bien un autre diagnostic est posé.

D'autres fois, et ceci en Afrique surtout, on peut voir apparaitre des gonflements des extrémités, chaudes, douloureuses, inflammatoires avec fièvre modérée, splenomégalie, subictère.....

La fièvre est assez constante : notre malade se plaint chaque fois qu'il était malade de fièvre légère, pas trop élevée (ceci tant dans ses antécédents qu'aux différentes hospitalisations à Colmar) Elle n'a jamais dépassé 38° - 38°5 deux fois où elle était supérieure à 39° mais ces poussées thermiques peuvent correspondre également une 1ère fois à une fièvre typhoïde associée et une 2ème fois à la biopsie osseuse du fémur gauche.

La fièvre s'accompagne le plus souvent d'une tachycardie : dans notre observation malgré une fièvre typhoïde associée nous n'avons jamais remarqué de dissociation du pouls et de la température le pouls reste toujours assez élevé.

Symptômes ictéro anémiques - chez les sujets d'Afrique du Nord, de la Grèce... on peut observer un ictère peu intense, mais chez les noirs il est bien difficile de le déceler, on se contente donc de constater le subictère, conjonctival. Notre malade nous a raconté que ses conjonctives restent continuellement subictériques et n'ont jamais pu être de la même couleur que celle des personnes de son entourage : d'ailleurs durant les six mois où nous l'avons suivi nous n'avons jamais pu observer d'amélioration du subictère conjonctival qui toutefois n'a pas semblé varier d'intensité selon la gravité des manifestations cliniques et de l'anémie.

On a cité des cas où l'anémie peut être très grave, moins d'un million de globules rouges, mais cela est rare, en général les globules rouges varient entre deux et trois millions. Dans notre cas une seule fois le chiffre des globules rouges est tombé jusqu'à 2.600.000. En général le nombre des Hématies est supérieures à 3.000.000 et se maintient aux environs de 3.300.000 - 3.400.000. De Janvier à Juillet 1960 cette anémie ne s'est réparée qu'à trois reprises : fin Janvier, début avril et fin juin le chiffre des globules rouges atteignent alors 4.200.000 et même 4.400.000, mais ces rémissions ne sont qu'éphémères, ne durent que quelques jours malgré le traitement continue au Cortancyl.

Même lorsque les globules rouges dépassent 4.000.000 l'Hémoglobine reste toujours très basse. Ainsi en Janvier pour 4.380.000 G.R., l'Hémoglobine n'était qu'à 75% ; et en Avril et Juin à 68% et même 54% alors que les G.R. étaient respectivement à 4.390.000 et 4.220.000.

C'est une anémie légèrement hypochromé, la valeur globulaire reste toujours inferieure à un. Fourquet dans sa thèse, remarque au contraire que la réduction de l'Hémoglobine est proportionnelle à la diminution du chiffre des hématies : la valeur globulaire est en général voisine de l'unité.

En ce qui concerne notre malade ses hématies présentent une extraordinaire anisocytose, avec ovalocytose, poïkylocytose, chromatoplylie plus discrète, des corps de Jolly, des cellules cibles (Target cells). Nous n'avons pas recherché les sidérocytes (hématies à inclusions ferriques colorables par le bleu de prusse et signalées chez la majorité des sicklanémiques.

En mars 1958 à Abidjan le Dr. Laurent a remarqué chez notre malade outre de nombreux corps de Jolly, des débris nucléaires et quelques mégalocytes.

Certains auteurs ont signalé l'existence de petits batonnets hyperchromes (fragments d'Hématies ou de leurs filaments brisés).

Enfin les Hématies elles-même présentent des anomalies, pathognomoniques de la drépanocytose : le sang prélevé sans aucune exposition à l'air libre, contient un très fort pourcentage d'Hématies falciformes (60% dans le sang veineux, et seulement 20% au maximum dans le sang artériel) - Les hématies falciformes sont des hématies en forme de croissant, de faux à extrémités émoussées ou pointues comportant ou non des filaments plus ou moins sinueux. Certains auteurs ont également décrit des hématies en feuilles de houx ou étoilées ou triangulaires. Généralement l'hématie falciforme est deux fois plus longue que l'hématie normale et plus épaisse aussi.

Depuis Hahn et Gillepsie nous savons que les hématies falciformes apparaissent sous l'influence de la baisse de la tension en oxygène du milieu ; cette falciformation est réversible, les globules rouges reprennent leur forme normale lorsque la tension en oxygène du milieu redevient suffisante.

Quant aux hématies non falciformées des malades atteints de drépanocytose, elles ont un diamètre moyen de 8,7μ un volume corpusculaire moyen (M.C.V.) de 90μ^3, une concentration corpusculaire moyenne en Hémoglobine de 32% (M.C.H.C) et leur hémoglobine corpusculaire moyenne (M.C.H.) est de 29 μg - Ces chiffres sont très légèrement supérieurs aux chiffres trouvés dans les hématies de sujets normaux.

La durée de vie moyenne des hématies des Sicklanémiques est diminuée de moitié (40 à 60 jours au lieu de 120 jours normalement).

Comme pour toutes les anémies, on se demande quel est le degré de l'activité érythropoïetique des sujets drépanocytaires : il y a une hyperactivité erythropoietique se traduisant par une augmentation considérable du nombre des réticulocytes et des normoblastes dans le sang circulant comme on peut le constater dans le tableau ci-joint, les réticulocytes de notre malade varient entre 15 et 30% ; on a même cité des cas où elles atteignent 87%. Les normoblastes de notre malade atteignent même plus de 300%.

Dans sa thèse, Fourquet a remarqué que réticulocytes et normoblastes peuvent falciformer.

Quant à la leucocytose de notre malade, elle varie entre 12.000 et 23.000. Fait curieux : même en période de rémission ou de réparation anémique elle n'est presque jamais normale. Cette hyperleucocytose de C. LA... s'accompagne le plus souvent d'une augmentation du nombre des éosinophiles et quelquefois des lymphocytes, mais pas des monocytes comme l'a signalé J.P. Witvoet dans sa thèse.

Date	G.R.	G.B.	Hbg.	neutro	éosino	baso	lympho	mono	réticulo-cyte	normo-blaste	plaquettes	
5/1	3.340	11.700	62%	70%	9		15	6		39%		Corps de Jolly
7/1	3.690.000	18.200	68%	58	14	1	21	6		37%		
12/1	3.790.000	13.100	72%	43	13		30	40	194%0	156%	370.000	
19/1	3.960.000	6.400	74	42	12		46		193%0	114%		
26/1	4.380.000	13.200	76	54	10	2	22	12	194%0	104%	420.000	
28/1	4.380.000	8.900	75	60	10		12	12		50	330.000	
29/1	3.170.000	8.800	64	40	8		44	8	44%	60%	290.800	cibles +++ ovalocytes polychromatophiles (ex. fait à Strasb.)
27/2	2.930.000	21.900	54	84	1		9	6	157%0	51%	700.000	
29/2	2.930.000	27.200	53	56			38				720.000	
3/3	3.220.000	65.000		52			36	12	183%0	304		
7/3	3.260.000	21.000	63	78			18	4	227	225	520.000	
8/3	3.600.000	24.000	80	78			18	4	247		290.000	
10/3	3.200.000	15.000	60	60			24	10	269	166		
13/3	3.280.000	15.000	68	50		2	48		162	204		
16/3	3.660.000	16.600	69	52			45	3	832	465		
19/3	3.410.000	11.400	62	54	1		36	2	277	247		
23/3	3.540.000	14.300	61	55	6		32	7	179	60		
28/3	3.990.000	15.000	60	29	3		58	10	340	153		
31/3	4.010.000	13.100	62	77			18	5	318	170		
2/4	4.170.000	15.900	64	62	4		34		248	204		
5/4	4.240.000	9.400	64	55	3		30	12		35		
7/4	4.390.000	12.200	62	68	4		24	3	314	38		
11/4	3.330.000	26.600	61	80		2	14	4	277	38		

4/4	3.440.000	12.400	60	62			34	4	272	82		
21/5	3.160.000	18.500	50	60	6		28	12	380	88	540.000	
28/5	3.120.000	13.500	48	66			28	6	302	88	570.000	
4/6	3.750.000	14.300	50	69	2		28	10	180	216		
11/6	4.050.000	13.100		70	14		14	2	129	36	260.000	
13/6	3.800.000	12.000	70	71	2	0	25	2			400.000	quelque cell cibles aniso-chromie ani-socytose 16 érythroblaste pour 100 leuco
16/6	3.920.000	15.200	46	64	8		20	8	154	10	430.000	
23/6	3.400.000	12.700	45	68	4		24	4	111			
26/6	4.220.000	23.500	54									
29/6		15.700										
22/7	3.340.000	10.000	55	56	6		28	10		84		
3/58	3.380.000	17.100	78	66	3		22	7	quelques noms			2 myélocytes 3olly nombreux débris nucléaire légere méjalocytose
18/3	4.120.000	6.000	90%	60	4		28	8				
26/3	4.480.000	7.200	90	56	3		36	5				
21/4	4.550.000	15.000	90	60	2		24	14				
12/5	3.500.000	12.600	70	59	3		32	6				

début 1956 recherche d'hematozoaine négative -

On pourrait attribuer l'éosinophylie de notre malade à une parasitose : nous avons fait des recherches répétées de parasites et d'hématozoaires : elles ont toujours été négatives.

L'étude des plaquettes de notre malade montre des chiffres variaut de 300 000 à 700.000. Henderson trouve des chiffres presque normaux. Pour Wintrobe certains thrombocytes auraient des formes bizarres.

L'hématocrite est légèrement diminuée 35% le 4/3/60.

Nous allons également faire l'étude de la crase sanguine.

Nous relevons ci-dessous quelques temps de saignement et temps de coagulation de L... C.

le 12 Janvier 1960	T.S. - 1'30''	T.C. - 11'
29 février 1960	4'	7'30''
27 Juin 1960	3'	4'30''

Nous n'avons pas relevé les résultats d'autres T.S. et T.C. faits pendant les périodes où le malade était traité par des anticoagulants.

En somme le sang de notre malade a tendance à l'hypercoagulabilité : pourtant les auteurs sont en général d'accord pour dire que les T.S. et T.C. sont normaux.

Le taux de prothrombine de notre malade est aux environs de 100% à diverses reprises.

La rétraction du caillot est également normale le Dr. Linhard en a fait aussi la même conclusion pour l'étude de 15 cas de S.C.A.

La fibrinemie de L.C. est également normale

4gr.%. le 11/1/60

3gr.%. le 14/3/60

Et voici la résistance globulaire :

4,5 - 1,5 Nacl%. le 21/1/60

4 - 2,5 Nacl%. le 27/1/60

On apporte en général que la résistance des Hématies à l'Hémolyse dans les solutions salines hypotoniques est augmentée. Mais la résistance des hématies falciformées au trauma mécanique est diminuée selon Shen, Castle et Fleming d'une part et Digg et Bibb d'autre part.

Le fer sérique est en principe normal, celui de notre malade est de

150γ%. le 27/1/60

96γ%. le 24/6/60.

La recherche des agglutinines a été faite à Strasbourg dans les laboratoires du Professeur Waitz. Elle est positive jusqu'à une dilution de 1/512è: pour les auto agglutinines froides et de 1/32ème pour les iso agglutinines froides. Ces agglutinines froides ne sont pas détruites à 37°. Le test de Coombs indirect (à 4°) est positif en présence d'iso hématies. Les autres examens sont négatifs (Coombs direct, Recherche des agglutinines irrégulières chaudes et des hémolysines). Nous reproduisons ces examens au tableau ci-après.

Cependant on pourrait aussi penser que ces agglutinines seraient dûes à la pneumonie présentée par le malade. D'ailleurs un nouvel examen fait le 2 mars (mais cette fois ci à Colmar) a montré des tests de Coombs direct et indirect négatif.

1°) Recherche des agglutinines froides

- Test de Coombs direct (+4°)..... négatif
- " " " indirect (+4°)..... positif
  en présence d'autohématies ..... négatif
  " " d'isohématies..... positif
- Recherche des agglutinines froides
  auto agglutinines froides positives jusqu'au 1/512ème
  iso agglutinines froides positives jusqu'au 1/32ème
  à 37° : Persistance

2°) Recherche des agglutinines irrégulières chaudes

- Test de Coombs direct (+37°)..... négatif
  " " " indirect " ..... négatif
  en présence d'autohématies..... négatif
  " " d'isohématies..... négatif
- Recherche des autoagglutinines irrégulières chaudes :
  en milieu salin..... négatif
  en milieu albumineux..... négatif
  en présence d'autohématies papaïnées.. négatif

3°) Recherche des hémolysines

des hémolysines chaudes et froides.... négatif
des acidohémolysines..... négatif
des hémolysines biphasiques..... négatif

Enfin la vitesse de sédimentation de notre malade est subnormale ou à peine accélérée sauf après la biopsie du fémur faite le 18 Juin où la V/S atteint 50mm à la 1ère heure et 70 à la seconde pour revenir très vite à la normale dès le 24/6.

Fait curieux cette V/S est même normale ou presque lors des épisodes de pneumopathie et de typhoide. D'ailleurs ceci a été confirmée par Diggs, Bibb et Bunting qui remarquent, qu'en dépit d'une anémie grave, la V/S est normale dans certains cas de Sicklanémie. Ceci s'expliquerait peut être par l'observation de Bunting suivant laquelle les hématies falciformes (obtenues par l'action de CO_2) ne forment pas de rouleaux et ne sédimentent pas d'une manière appréciable, alors que les hématies non falciformes forment des rouleaux et sédimentent.

*

* *

MOELLE OSSEUSE

1°) Série rouge

Basophiles.....	26
Polychromatophiles... avec cytoplasme très fragile	93
Oxphiles.....	20
Total... :	139

Rares mitoses

2°)

Myéloblastes.....	1
Myélocytes.....	26
Métamyélocytes.....	6
	5
Polynucléaires neutrophiles.....	43
" éosinophiles.....	14
Monocytes	
Lymphocytes.....	5
Plasmocytes	
Total..... :	100

3°) Amas de plaquettes.

Il y a donc hyperplasie de la série rouge avec prodominance des polychromatophiles. Ainsi que l'ont montré Sydenstricker, Wintrobe et de la plupart des autres auteurs. Wintrobe remarque également une augmentation relative des

éosinophiles et des mégacaryocytes. Mais le fait saillant observé dans la moelle, c'est l'existence de longs filaments myéliniques résultant de l'étirement des cellules rouges. Il est intéressant de remarquer que ce dernier caractère n'existe pas dans la moelle des Sicklémiques.

*
* *

RATE

Nous n'avons jamais pu retrouver une rate palpable chez notre malade qui est un adulte jeune. Chez les enfants, on constate au contraire une splénomégalie qui peut s'accentuer au début d'une crise et diminuer à son décours. La splénomégalie diminue non seulement au décours des crises, mais également avec l'âge : il y a même atrophie splénique chez l'adulte : atrophie par sclérose progressive dûe à des infarctus répétés.

Giraud et Orsini dans une observation d'un Algérien de 12 ans ont pu faire l'examen anatomique de la rate : "petite,duré,sclérosée présentant à sa surface de nombreuses tâches blanchâtres. Des cordons réduits, acellulaires, une discrète accentuation de la charpente collagénique de la capsule, donc sclérose massive disloquant l'l'architecture splénique, réalisant de nombreux nodules fibro sidéro calcaires type Gandy-Gamma" (Dr. Payan)

D'autres auteurs ont réalisé des frottis spléniques et remarquent une richesse en hématies falciformes et des histiocytes, une plus grande abondance de myélocytes et de normoblastes que dans le sang périphérique.

*
* *

GANGLIONS

On a signalé dans la littérature l'l'existence d'une micropolyadénopathie de localisation indifférente axillaire, épitrochlenne, cervicale, inguirale. Histologiquement il s'agit de simple engorgement des sinus avec par endroits d'abondants dépôts d'Hémosidérine. Notre malade présente de nombreux ganglions axillaires droits et inguinaux bilateraux d'assez grosse taille, fermés, indolores roulant sur tous les plans. Nous n'en avons pas fait de biopsie.

FOIE

La plupart des auteurs notent une hépatomégalie légère pouvant apparaître lors des crises pour disparaitre ou persister après la crise. En Janvier 1960 notre malade ne présentait pas d'hépatomégalie. C'est à partir du mois de Mars que nous avons remarqué un foie débordant les fausses côtes de deux travers de doigt, cette légère hépatomégalie persiste encore au mois de Juin est-ce un gros foie qui persistera ou qui disparaitra ? notons que déjà en mars 1958 un examen radiologique pratiqué à Abidjan avait montré un foie d'aspect augmenté : ce gros foie aurait il régressé, ce qui expliquerait l'absence d'hépatomégalie en Janvier 1960 ? On a essayé d'expliquer ces alternatives d'augmentation de volume du foie par l'accumultation d'hématies falciformes. Ainsi s'expliquerait peut être le fait que les tests hépatiques de notre malade n'ont jamais été perturbés pendant son séjour à Colmar. (Il n'en était pourtant pas ainsi en 1958 où le mac lagan atteignait 6 et même 11 unités).

La cholestérolémie de notre malade varie entre des limites normales 1,38 le 1er/3/1960 et 1,90 le 16/6/60. Divers auteurs ont signalé une cholestérolémie augmentée allant de paire avec une élévation de la bilirubinémie directe et par contre une cholestérolémie diminuée lorsque la bilirubine indirecte est seule présente. (Signalons que chez notre malade la cholestérolémie était à 1,38 le 1er/3/60 et le même jour sa bilirubinenie directe était de 9,50 et l'indirecte de 6,35 : résultats qui ne concordent pas exactement avec ce que nous venons de dire plus haut).

L'étude de l'électrophorése des proteines sériques de Cy. LA... n'a pas montré de diminution des albumines les 4 et 19/3/60, mais une nette diminution le 27/6/60 (cf. courbe ci-contre).

Les α_1- α_2 et β globulines sont augmentées - Le rapport Alb. Globuline est à peu près normal.

Watson et Eirich ont constaté au contraire une inversion du rapport A/G (0,87 en moyenne), une augmentation des β et γ globulines, une diminution des albumines, et une augmentation du fibrinogène (nous avons déjà mentionné que la fibrinémie dans notre cas est normale).

*

* *

REINS

Notre malade n'a pas présenté d'atteinte rénale. L'examen des urines est toujours négatif : il n'y a ni albumine, ni sucre, ni acétone. Les sédiments urinaires n'ont rien montré non plus, sauf une fois où l'on a noté quelques cristaux magnésiens. L'azotémie est normale : 0,20g%. à 0,25g%.. Cependant Heuderson a signalé que l'albuminusie n'est pas rare et même appréciable. Il y a quelques cas d'azotémie élevée, des cylindres hyalins dans les urines.

L'exploration fonctionnelle rénale faite par Henderson, Calcagno, Levin... ont donné des résultats non systématisables.

*
* *

ULCERES DE JAMBES

L... C. n'a pas présenté d'ulcère de jambe, nous n'en avons pas retrouvé dans ses antécédants non plus. Beaucoup d'auteurs ont signalé des ulcères de jambe spontanées ou secondaires à un traumatisme même minime : ulcères indolents nettement délimitees, taillées à l'emporte pièce, guérissant assez facilement, mais désespérément récidivantes, laissant des cicatrices déprimées, atrophiques, lisses brillantes et dépigmentées. On a décrit quelquefois des ulcères du coude.

*
* *

MANIFESTATIONS MUSCULO OSTEO ARTICULAIRES

Les crises douloureuses paroxystiques des membres des articulations sont fréquentes et simulent une crise rhumatismale, d'autant plus que mobiles, récurrentes, elles atteignent les membres, les articulations, irradiant le long des diaphyses avec myalgies. Henderson a signalé 2 cas singuliers de crises ostéo articulaires rythmées par la menstruation. Les régions atteintes peuvent être tuméfiées.

Au cours des différentes hospitalisations notre malade a présenté des crises douloureuses paroxystiques que rien ne peut calmer (ni palfium, ni homopavine, ni dolosal, ni anticoagulant) crisés douloureuses entrainant le malade à se tordre dans son lit, à rechercher des positions antalgiques curieuses Tantôt ce sont des douleurs à un membre supérieur, tantôt à un membre inférieur, tantôt des deux ; douleurs aussi bien osseuses qu'articulaires ou musculaires. Ces crises n'ont dans ce cas particulier jamais une courte durée, elle dure des jours 3, 4 ou même sept, huit jours. Une fois les crises passées le malade se lève normalement, il peut être légèrement asthénique mais radieux et pouvant vaquer à ses occupations journalières comme si de rien n'était. Cependant vers fin avril, début mai 1960 une crise douloureuse de la cuisse et du genou gauche a duré très longtemps et après la crise paroxystique le malade a pu se lever, sortir même de l'hôpital et reprendre ses études mais avec un fond de douleur permanente exacerbée par la marche ou la montée des escaliers et vers le soir : tumefaction et augmentation de la chaleur locale. Cette tuméfaction finit par persister et entrainer une gêne importante de la motilité. Au début de Juin soit plus d'un mois après le commencement cette tuméfaction de l'extrémité inférieure de la cuisse et du genou gauches est telle qu'elle empêche tout déplacement. A l'examen nous trouvons une cuisse presque incurvée à convexité antérieure, une grosse augmentation de volume, une légère rougeur et de la chaleur.

*

* *

CRISES ABDOMINALES

En dehors de ces crises ostéo articulaires, ou quelquefois en même temps qu'elles, notre malade se plaignait également de douleurs abdominales souvent paroxystiques au niveau de l'hypochondre gauche et de l'épigastre.

Garack, Nussbaum, Schwastz, Campbell et d'autres auteurs ont rapporté des cas simulant appendicite, occlusion intestinale... toutes les urgences abdominales.

En 1956 lorsqu'il était encore à Lomé (Togo) LA... Cy. a présenté une crise douloureuse paroxystique pour laquelle le diagnostic d'appendicite a été posé et une appendicectomie a été pratiquée le 23/8/56.

Nous n'en avons malheureusement pas le compte rendu opératoire et histologique. Giraud et Orsini ont rapporté un cas d'un enfant Algérien de 12 ans qui présentait des douleurs abdominales spontanées et provoquées avec une contracture généralisée : le chirurgien qui a examiné cet enfant, constatant l'association de douleurs abdominales et de douleurs articulaires chez un Nord Africain a pensé à la drépanocytose et en a demandé confirmation par les différents examens de laboratoire ; cependant devant la netteté des signes péritonéaux et la gravité de l'état de l'enfant, le chirurgien a du décider l'intervention qui a permis de constater l'absence de lésions appendiculaires et l'absence de liquide dans le péritoine.

Campbell a donc entièrement raison de demander que le chirurgien soit familiarisé avec de tels accidents abdominaux de la drépanocytose. Pourtant l'abstention systématique d'intervention ne peut être conseillé non plus car l'association drépanocytose et véritables cas chirurgicaux peuvent exister.

RETENTISSEMENTS CARDIO VASCULAIRE. Winsor, Burch, Aaron, Henderson ont rapporté des cas où leurs malades souffrent de dyspnée, palpitations cardiaques tendance lipothymique, douleurs précordiales, et certains d'entre eux présentent des souffles cardiaques, une cardiomégalie.

En ce qui concerne notre malade, nous pouvons rapporter une histoire curieuse vers fin mai, alors qu'il était dans une salle de cinéma depuis moins d'un quart d'heure LA... Cy. fut tout à coup atteint d'une crise d'étouffement, avec fourmillements des extrémités et impression de perte de connaissance : l'atmosphère confinée de la salle de cinéma ne lui convenant pas, il sortit pour reprendre son souffle.

Mais même en plein air, la marche suffit à rendre notre malade dyspnéique ainsi le 29 février, une simple marche de 800m environ nécessite plusieurs arrêts : il est très dyspneique.

A l'examen on note le 5/1/60 un souffle systolique mésocardique. Mais lors des hospitalisations suivantes : en mars et en juin nous n'avons pu retrouver ce souffle.

Les différentes radiographies successives ont toujours révélé un coeur légèrement augmenté de volume. Deux électrocardiogrammes faits en janvier et mars n'ont montré qu'une hypertrophie ventriculaire droite.

LA... n'a jamais présenté de douleurs précordiales Winsor et Burch, Henderson, ont rapporté outre les banales douleurs précordiales, de véritables syndrômes coronariens, et même des signes d'ischémie myocardique.

SYNDROME BIOLOGIQUE

HEMOLYSE

On a cité des cas où l'hyperbilirubinémie dépasse 100mg%. (Grover), mais generalement elle oscille autour de 15 à 25 mgr%.

Durant ses hospitalisations à Colmar notre malade n'a jamais eu une bilirubinemie supérieure à 15mg%. Par contre dans ses antécédents en 1958 nous pouvons noter une hyperbilirubinémie atteignant :

le 4/3/58		67mgr%.
11/3/58		45mgr%.
22/4/58		37mgr%.
11/1/60	à Colmar	9,51mgr%.
20/1/60		6,50mgr%.
29/1/60	examen fait à Strasbourg Bili direct 0 - in - 9,50	9,50mgr%.
29/2/60		15,8 mgr%.
7/3/60		15,0
15/3/60	direct : 0 indirect: 7,5mge	7,5 mgr%.
4/4/60	direct 1,30 indirect 12	13,3 mgr%.
16/6/60		9,5 mgr%.

Par ailleurs Henderson rapporte que l'urobiline urinaire est élevé. Kaplan, Lewis citent des cas où l'urobilinogène fécal est très augmenté. On a même signalé des cas d'hémoglobinurie en cas d'hémolyse intense.

*

* *

SYNDROME RADIOLOGIQUE

Comme nous l'avons déjà signalé plus haut, la radiographie révèle une cardiomégalie, quelquefois une hépatomégalie, des calcifications spléniques. Ce sont surtout les lésions osseuses qui prédominent, lésions ostéoporotiques, touchant les os plats et prédominant chez les jeunes et lésions ostéoscléro-tiques touchant les os longs et apparaissant plus tardivement que les premières.

Nous allons examiner successivements les différentes pièces squelettiques.

Crâne

Dans le jeune âge on signale surtout des images en "verre dépoli" d'abord puis des images "en brosse" ensuite, mais beaucoup moins importantes que dans l'anémie de Cooley.

Plus tard c'est l'épaississement de la voûte cranienne, l'élargissement et l'accentuation du diploé.

Le crâne de notre malade présente une ostéoporose diffuse avec zones d'ostéoporose arrondies dans les régions pariétales. Il n'y a pas d'apposition périostée du crâne. La selle turcique est de taille et de forme normale.

Les vertèbres

Comme l'ont signalé Legant et Ball, Caroll et Evans les corps vertébraux lombaires de L.C. présentent une forme biconcave et une ostéoporose hypertro-phiante attribuées à une atrophie de certains spicules, d'ou affaiblissement de la structure osseuse.

Os longs

Ce sont les os les plus souvent atteints et les os où on peut observer d'abord des lésions ostéoporotiques et plus tard des lésions ostéoclérotiques. Les os longs les plus touchés sont par ordre de fréquence décroissante le tibia, le péroné, le fémur, le cubitus puis le radius.

L'hyperplasie médullaire des sujets jeunes engendre l'atrophie des spicules osseux, d'où accentuation et irrégularité de la trabéculation, élargissement de la médullaire et amincissement de la corticale. Ainsi, le tiers inférieur du peroné de notre malade présente un élargissement de la zone médullaire et un

amincissement de la corticale. De même on observe un amincissement médullaire dans la région métaphysaire distale des humérus. Mais il existe également un épaississement net de la corticale des humérus. On attribue l'épaississement de la corticale et le rétrécissement de la médullaire au processus cicatriciel engendrant des lésions ostéoclérotiques chez des sujets âgés.

Les autres os longs de notre malade ne présentent pas d'anomalies à part le fémur et le genou gauche qui jusqu'au 15 mars 1960 présentait encore une structure normale : une Radiographie faite le 21 mai révèle une zone de destruction irrégulière dans l'ensemble de la diaphyse du fémur gauche ; au niveau des métaphyses distales et proximales on trouve de nombreuses zones d'ostéoporose lacunaire où la trame osseuse a disparu, une réaction ostéo-périostée concomittante qui est d'ailleurs plus importante au niveau du tiers supérieur, par contre la région diaphysaire n'a pas augmenté de volume par rapport aux métaphyses. La corticale n'y est pas aminci comme aux extrémités du fémur. Le périoste est normal.

Un contrôle radiographique fait le 11/6/60 révèle une accentuation des phénomènes de destruction osseuse du fémur gauche avec raréfaction osseuse et lacune.

Cependant nous ne pouvons pas attribuer exclusivement à la drépanocytose ces phénomènes pathologiques au niveau du fémur gauche : en effet nous nous demandons s'il ne s'agit pas là d'une ostéomyélite typhique, car notre malade a présente également une typhoïde. (Nous y reviendrons plus loin)

Enfin certains auteurs comme Legant et Ball décrivent des images géodiques des aires transparentes entourées d'un anneau d'os sclérotiques secondaires à des infarctus osseux et touchant les épiphyses électivement.

La radiographie des os longs révèle encore des troubles de la croissance : ainsi Oelnitz, Vincent Vielle et Trebolle ont rapporté récemment (archives françaises de Pédiatrie n°5 de 1959) un cas d'un algérien de 12 ans qui présente une absence bilatérale du noyau épiphysaire distal du cubitus, un retard évident du développement de tout le squelette par comparaison avec des clichés d'enfants de même âge.

D'ailleurs Sharp, Vonderheide, Diggs, Pullian et King ont déjà signalé depuis longtemps le retard de la complète ossification des épiphyses bien que les centres d'ossification aient un aspect normal.

Macht et Roman ont également décrit des bandes de densification aux extrémités des os longs révélant les périodes de la maladie où la croissance a été ralentie.

Os plats

On peut observer dans les os plats des trabéculations grossières, des lésions ostéoporotiques. La douzième côte droite de notre malade présente une zone lacunaire de la taille d'un petit pois et des érosions corticales. De même la rotule gauche présente de nombreuses petites zones lacunaires.

Les lésions ostéoporotiques atteignent également les maxillaires (Robinson, Sarnat).

Au syndrôme radiologique nous pouvons ajouter les radiographies des sinus de notre malade : on trouve une très forte pneumatisation des sinus frontaux, ethmoïdaux et maxillaires.

COMPLICATIONS

INFECTIONS INTERCURENTES

Les Sicklanémiques sont facilement exposés à des infections intercurrentes qui trouvent chez ces déficients, asthéniques un terrain de gravité particulière.

Ainsi nous sommes amenés à connaitre notre malade à cause d'une pneumonie de la base droite contractée en Décembre 1959. (Nous y reviendrons plus loin)

De même un séro diagnostic de Widal fait le 10 mars montre une agglutination au 1/2000^{è} avec les bacilles typhiques. Ces agglutinations sont restées longtemps positives et le 24/6/60 seulement elles étaient descendues au 1/200^{è}.
Une hémoculture faite le 16/3 est positive aux bacilles typhiques.

Les coprocultures successives ont toujours été négatives. Nous nous demandons si cette infection typhique ne serait pas à l'origine d'une ostéomyelite du fémur gauche. En effet le 11/6/60 le malade est revenu au service pour nous montrer une énorme tuméfaction de la cuisse gauche prédominante au niveau de son tiers inférieur avec hydarthrose du genou gauche comme nous l'avons déjà écrit (page 20) la radiographie montre une destruction osseuse avec zones lacunaires.

Le malade présenté au chirurgien subit une ponction du genou gauche : la ponction est blanche.

Le 14/6 une biopsie osseuse a été pratiquée : à l'ouverture de la face externe de la cuisse gauche qui semble atrophiée on traverse une zone infiltrée et hémorragique de deux centimètres d'épaisseur.

L'examen histologique (fait dans les laboratoires de Strasbourg du P^{r}. Fruhling à qui nous devons les photographies ci jointes) montre :

1) dans le muscle strié une myosite intertitielle et dégénérative avec oedème, une infiltration inflammatoire polymorphe à mononucléaires et polynucléaires, une nécrose et dégénérescence par coagulation de certaines fibres lisses.

2) une ostéomyelite subaïgue avec foyer de nécrose suppurée avec évolution d'un granulome pyogène caractéristique. (Présence de quelques petits séquestres primaires entièrement deshabités).

3) un fragment d'os compact me montre que des lésions banales d'ostéites subchroniques non destructrices.

4) l'absence de l'index microscopique en faveur d'une affection spécifique ou maligne quelconque.

Il y a donc dans cette pièce de biopsie un processus d'ostéomyelite subaigue.

Lamblotte et Legrand ont cité un cas d'ostéomyélite humérale bilatérale. Il a aussi été rapporté un cas d'ostéomyélite à Salmonella

*

* *

ATTEINTE PULMONAIRE

On a rapporté que les sicklanémiques sont particulièrement susceptibles à la tuberculose pulmonaire (on en a même décrit des cas particulièrement évolutifs) et aussi aux autres pneumopathies.

A part l'infection aiguë chronique on a encore rendu responsable de ces atteintes pulmonaires les blocages vasculaires à l'origine de Thromboses et d'infarctus, les calcifications intraparenchymateuses. Toujours est il que les radiographies ne montrent que des images de condensation mais pas d'aspect d'infarctus. C'est justement lors d'une pneumonie que nous avons connu notre malade : il a été réveillé brusquement dans la nuit du 21/12/59 par une douleur vive de la région scapulaire postérieure droite. Il n'y a ni toux, ni expectoration ; le malade n'a pas controlé sa température, il transpire légèrement. Le point de côté a complétement disparu dans la journée pour ne réapparaitre que dans la soirée du 22/12. Puis tout est rentré dans l'ordre sauf l'asthénie et l'anorexie. Ce n'est qu'au début de janvier 1960 que le malade ressent de nouveau ce point de côté droit et tousse légèrement. Il a été consulté son médecin qui nous l'a adressé pour pneumonie.

L'auscultation a révélé un foyer pulmonaire droit confirmé radiologiquement on note une exsudation de la base droite avec léger voile pleural susphrénique bilatéral.

La trame broncho vasculaire est accentuée dans les deux plages ainsi que le dessin hilaire des deux côtés.

Comme nous l'avons déjà dit plus haut la recherche des agglutinines froides est positive sur le sang prélevé le 29/1/60 c'est à dire un mois après le debut des signes cliniques. Rappelons que le titre des auto agglutinines froides est supérieur à 1/512^{è}, celui des iso agglutinines froides est de 1/32^{è}, les agglutinines froides persistent à 37°. Enfin le test de Coombs indirect est positif en présence d'iso hématies. La température qui était à 38°1 à l'admission est normale dès le lendemain. La toux disparait peu à peu et une graphie pulmonaire de contrôle pratiquée 12 jours après montre une disparition presque totale des phénomènes pathologiques au niveau de la base droite, le secteur susphrénique gauche s'est également éclairci. La coupole diaphragmatique gauche est de nouveau nette.

Mais ici encore et plus tard d'après les graphies des 3 mars et 11 juin 60, il persiste une densification de la trame dans les deux plages, ainsi qu'un dessin hilaire bilatéral légèrement accentué avec angulation adhérentielle de la coupole droite.

En insistant dans la recherche des antécédents nous avons pu savoir que depuis des années et à différentes reprises il a eu des douleurs thoraciques d'apparition brutale, lancinantes, persistantes quelques jours. Ainsi donc notre malade, un sicklanémique , est très facilement sujet aux infections intercurrentes.

*

* *

MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIQUES

Bien que peu fréquentes les troubles neurologiques affectent des tableaux très variés : troubles isolés mineurs:céphalées, raideur, paresthésies ; troubles plus graves : convulsions, crises épileptiformes, syndrôme méningé etc... même hemiplégies, comas...

Quant aux troubles psychiques ils sont beaucoup plus rares, mais existent cependant : somnolence, obnubilation, stupeur, confusion, déficience mentale, dépression nerveuse, tentative de suicide et même délire.

Pour notre malade nous notons qu'en mai 1956, il a été hospitalisé à l'Hopital Tokoin (Lomé, Togo) pour crises convulsives d'allure pithiatique.

A Colmar, lors de ses crises ostéo musculaires et abdominales, il a présenté des épisodes de rigidité, de raideurs d'un ou de plusieurs segments des membres. Nous pouvons, peut être, classer parmi les troubles nerveux, les troubles de la phonation et de la mobilité du maxillaire inférieur survenus aux environs du 20/3/60 : un examen O.R.L. fait à l'hôpital Pasteur le 20/3 a montré une diminution de la mobilité du larynx gauche avec image typique d'arthrite rhumatismale ; le malade dit que ce n'est pas la première fois que cela lui est arrivé.

Ces atteintes neuro psychiques sont caractéristiques par leur apparition habituellement brusque, leur régréssion souvent complète (tel est aussi le cas de notre malade) mais avec récidives possibles Cependant on a vu des cas de séquelles permanentes et même de mort subite.

Certains auteurs ont étudie le liquide céphalo rachidien, les électro-encéphalogrammes : les résultats différent d'un auteur à l'autre.

*
* *

CRISES APLASTIQUES

Lors des épisodes infectieux (pneumonie à Virus, mononucléose infectieuse..) on peut observer des crises de déglobulisation avec réticulocytopénie (par inhibition passagère de l'erythropoïèse médullaire) leucopénie (granulopénie) thrombocytopénie et plasmocytose. Ces crises de déglobulisation ne s'accompagnent pas d'hyperhémolyse. Notre malade n'a pas présenté de crises aplastiques lors de sa pneumonie et de son état typhique.

*
* *

EPISTAXIS

C.L... a présenté fréquemment des épistaxis : vers fin février début mars 1960, les épistaxis sont peu abondants mais durent plus de quinze jours.

Ce serait une complication fréquente pour Wintrobe mais Henderson n'en a observé que deux cas parmi tous ses malades.

*
* *

HEMATURIES

Les hématuries n'ont été signalées que très rarement. Nous avons contrôlé régulièrement les urines de notre malade on n'a jamais trouvé d'hématies dans le culot de centrifugation.

*
* *

PRIAPISME

On a assez souvent signalé des cas de priapisme apparaissant brusquement, avec douleurs et sans désir sexuel : notre malade ne s'en est jamais plaint.

On attribue encore ces manifestations à des phénomènes d'accumulation des hématies falciformes.

*
* *

MANIFESTATIONS OCULAIRES

Des troubles de la sphère oculaire ont été signalés : hémorragies rétiniennes, microanévrysme rétinien, anomalies des vaisseaux rétiniens : mais ils sont plutôt rares. Notre malade n'a eu aucune plainte dans la sphère oculaire, il est vrai que nous n'avons pas examiné son fond d'oeil.

EVOLUTION-PRONOSTIC

L'évolution de la Sicklanémie est caractérisée par des crises paroxystiques séparées par des périodes de rémission où le malade reste cependant asthénique, dyspnéique, incapable de faire des travaux nécessitant quelque effort.

La durée de la crise varie de quelques heures à quelques jours. La phase de rémission peut être plus ou moins longue aussi bien chez le même malade que suivant les différents malades.

Ainsi d'après le nôtre, pendant ces quatre ou cinq dernières annees alors qu'il était à Lomé, il ne souffrait que d'une crise par an survenant les 2, 3 premiers mois, la période de rémission le laisse tranquille pendant tout le reste de l'année. Tel n'est pourtant pas le cas en 1960 : la première crise survient déjà un peu avant janvier avec la pneumonie : vers fin février commence déjà une 2ème crise qui a duré des jours, puis se succèdent plusieurs autres jusqu'à fin avril, début mai, et déjà vers juin une autre a réapparu.

L.C. quitte la France au mois d'Août pour rentrer au Togo, où il est de nouveau hospitalisé et vers fin novembre il est encore en convalescence.

Pendant les périodes de rémission nous avons controlé régulièrement l'Hémogramme de notre malade. Il présente toujours une anémie liée à une hémolyse permanente, l'asthénie et la dyspnée à l'effort persistent. Les Sicklanémiques ne vivent pas vieux : rares sont ceux qui dépassent la trentaine. La mort survient à la suite d'un choc, ou d'une crise de déglobulisation aiguë ou d'une insuffisance cardiaque ou rénale ou le plus souvent d'une infection intercurrente.

*

* *

DIAGNOSTIC

Le diagnostic, qu'il soit positif ou différentiel avec les syndromes chirurgicaux, neurologiques, articulaires, cardio vasculaires... les autres anémies hémolytiques, repose essentiellement sur le diagnostic biologique : tests de falciformation provoquée, hémoglobines, anémie avec syndrome hémolytique, hyperbilirubinémie, réticulocytose, normoblastose sanguine...

Nous ne reviendrons pas sur le syndrome anémique et hémolytique.

Tests de falciformation provoquée.

On a décrit de nombreuses techniques de falciformation. La méthode la plus simple, pratiquable au lit du malade même, sans exiger de matériels ou de produits spéciaux, consiste à placer un garrot à la racine du doigt où le sang sera prélevé : on crée ainsi une stase qui favorise la falciformation.

Pour obtenir des résultats plus rapidement on peut utiliser des corps réducteurs (hydrosulfite de Na, Bisulfite de Na, métabisulfite de Na, des composés sulfhydrilés, de la vitamine C) du gaz carbonique, des bactéries. On dépose une goutte de sang et une goutte de l'une de ces préparations entre lame et lamelles, on lutte les bords de la lamelle et on peut lire les résultats au bout de quinze minutes à trois ou quatre heures, cela dépend de la méthode utilisée.

Ces préparations ont l'inconvénient de donner une falciformation réversible dès qu'on soulève la lamelle. Pour obtenir une falciformation irréversible il faudrait avoir recours à une solution formolée et du gaz carbonique ou de la réductone. (Nous n'insistons pas sur les détails techniques qui ont été très bien décrits dans la thèse de Fourquet).

On a également décrit des méthodes indirects pour apprécier la falciformation en se basant sur le fait que les hématies falciformes ne forment pas de rouleaux et ne sédimentent pas d'une manière appréciable. Il s'agit du "Diagnostic Parameter" de Winsor et Burch.

Une fois les hématies falciformes obtenues, il ne faut pas les confondre avec les Elliptocytes, les corpuscules en demi lune, les microschizocytes :

Les elliptocytes sont allongées, avec des bouts arrondis, des parois latérales peu bombées. Elles ne sont pas frangés et n'émettent pas de filaments.

Les corpuscules en demi-lune sont de grands éléments pâles, arqués ou allongés ne possédant pas d'hémoglobine.

Les schizocytes en raquettes ou allongées ou en arc de cercle sont des fragmentations des placytes hypochromes qu'on trouve dans l'anémie méditerranéenne. Leurs bords ne sont pas "hérissés", leurs extrémités ne sont pas pointues et n'emettent pas de filaments. Ils ne sont pas réversibles.

Enfin la falciformation provoquée de la drépanocytose ne doit pas être confondue avec la falciformation obtenue avec une goutte d'une "pseudo-solution"

épaisse de gélatine qui intéresse toutes les hématies de n'importe quelle personne humaine, et même des chats, des chiens, des poulets, des grenouilles.

Ce phénomène se produit instantanément, il est irréversible sauf si la pseudosolution de gélatine est diluée, alors le phénomène se renverse ou peut même ne pas se produire.

*
* *

HEMOGLOBINE S

En dehors de la falciformation, un autre caractère pathognomonique de la drépanocytose est l'existence d'une hémoglobine S ou hémoglobine B, biologiquement différent de l'hémoglobine adulte A et de l'hémoglobine foetal F.

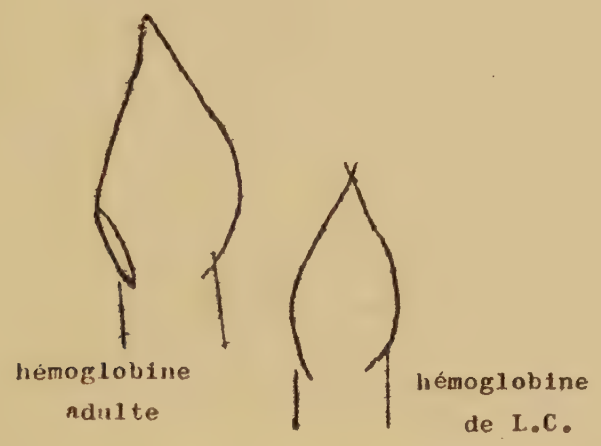
D'après J. Bernard et Marcel Bexis la structure de l'érythrocyte falciforme est très particulière et différente de celle des cristaux d'hémoglobine. Ceci a été confirmée et par l'étude par la diffraction aux rayons X et par l'examen au microscope électronique utilisant la méthode des coupes.

Nous relevons ci-dessous le tableau des caractères différentiels des hémoglobines A, F et S dressé par Bernard et Bexis.

dans leur livre "Hématologie Clinique" p.104

HFMOGLOBINE	Resistance à la dénaturation alcaline	Spectre ultra violet	Fixation d'oxy-gène.	Point iso électri-que	Mobilite électro phoreti-que (en tampon cacodyli-que) pH 6,5-10cc volts/sec	Mobilité anodique (à pH = 8,6 sur papier ordre relatif)	Solubili-té de l'Hbj réduite	Migration par chro-matogra-phie sûr (ordre relatif)
Hb A	Faible	Normal Bande 2910 A	normale	6,87	2,4	3	élevée	2
Hb F	élevée	Anormal Bande 2898 A	Anormale	6,98	2,6	4	HbA	1
Hb S	Faible	Normal	normale	7,09	2,9	5	Très basse	3

Dans l'électrophorèse sur papier, l'hémoglobine drépanocytaire fait une tache qui se situe nettement en arrière de la tache de l'Hémoglobine adulte normal. Nous reproduisons schématiquement ci dessous l'électrophorèse sur papier de l'Hémoglobine de notre malade qui, comme nous le voyons, forme une tache unique.



Cette tache unique nous permet déjà de faire le diagnostic de drépanocytose majeure chez notre malade. En effet dans la drépanocytose mineure l'hémoglobine drépanocytaire est mélangée à un certain pourcentage d'hémoglobine normale : aussi à l'electrophorèse sur papier de l'hemoglobine dans la forme mineure, on constate immédiatement en arrière de la tache d'hémoglobine normale la présence d'une 2^{è} tâche correspondant à la fraction drépanocytaire.

Ceci est également confirmé par l'électrophorèse en veine liquide : dans la forme mineure, il existe aussi 2 sommets correspondants l'un à l'hémoglobine drepanocytaire et l'autre à l'hémoglobine normale ; alors que dans la forme majeure l'électrophorèse en veine liquide met en évidence un petit clocher présentant la situation de l'hémoglobine foetal.

S'appuyant sur ces derniers résultats et sur ceux de l'épreuve de la dénaturation alcaline (que nous mentionnerons ci après), Singer, Chernoff et Itano concluent que l'hémoglobine de la drépanocytose majeure serait constituée par un mélange comprenant une forte proportion d'hémoglobine drépanocytaire et un pourcentage plus faible d'hémoglobine foetale. Cette opinion a été critiquee par Roche, Derrien et coll. qui s'appuient sur le fait que les courbes de relargage ne révèlent pas une augmentation des fractions foetales, mais seulement une petite quantité de fraction de type adulte qui présenterait le phènomène de l'alcalino résistance comme les constituants foetaux.

Ceci est confirme d'autre part par l'épreuve de la dénaturation alcaline : dans presque tous les cas de drépanocytose majeure, il existe un pourcentage appréciable d'hémoglobine alcalino résistante (taux moyen de 20 à 25%). Ajoutons en passant que la mesure de l'hémoglobine alcalino résistante donne dans la forme mineure, des chiffres toujours normaux. Ceci permet de conclure que la présence d'un taux appréciable d'hémoglobine alcalino résistante constitue un signe à peu près constant de la drépanocytose majeure.

L'étude de l'hémoglobine nous a donc permis de différencier la drépanocytose majeure (Sicklanémie S.C.A.) de la forme mineure (sicklémie S.C.T.) Cette étude nous permet encore de faire le diagnostic différentiel de la drépanocytose avec la Thalassémie, la maladie de Minkowsky Chauffard :

L'hémoglobine thalassémique presente une mobilité électrophorétique à peu près identique à celle de l'hémoglobine S, mais donne un pourcentage d'alcalino résistance beaucoup plus élevé et présente une solubilité dans les solutions alcalines tout à fait différente et un pourcentage élevé d'hémoglobine foetale (90%).

Dans la maladie de Minkowsky chauffard l'hémoglobine est presque identique à l'hémoglobine normale avec fréquemment une légère augmentation de la fraction alcalino résistante.

De même les hémoglobinoses C, D, E se distinguent de la drepanocytose par les caractères de leur hémoglobine.

L'hémoglobine C (des noirs américains) est alcalino labile, sa mobilité électrophrorétique, sa solubilité dans les solutions salines sont entièrement differentes de celles de l'hémoglobine drépanocytaire.

De même l'hémoglobine E (des thaillandais) diffère profondément de l'hémoglobine S par son alcalino labilité sa solubilité et sa mobilité électrophorétique.

Seule l'hémoglobine D (découverte chez les noirs américains) présente des caractères de mobilité électrophorétique semblable à ceux de l'hémoglobine S mais la forme réduite de l'hémoglobine D a une grande solubilité alors que l'hémoglobine S est très peu soluble (J. Bernard et M. Bexis).

Beaucoup plus difficile encore à distinguer de l'hémoglobine S est l'hémoglobine de la microdrépanocytose (double hétérozygotisme pour le gène S et le gène thalassémique). C'est un mélange de 60 à 80% d'hémoglobines,

d'hémoglobine A et d'hémoglobine F. La micro électrophorèse sur papier ne permet de distinguer qu'une ou quelquefois 2 taches mais presque jamais 3 taches distinctifs des 3 hémoglobines A, S et F.

L'électrophorèse en veine liquide permet quelquefois une distinction plus fine de ces 3 hémoglobines, mais souvent les résultats sont douteux.

A défaut de ces 2 techniques on peut avoir recours à l'étude de la fraction alcalino résistante de l'hémoglobine microdrépanocytaire qui est toujours supérieure à celle trouvée dans l'hémoglobine A normale.

D'autres caractères cliniques et hématologiques permettent de distinguer drépanocytose et microdrépanocytose. Dans cette dernière il existe une splénomégalie (quelquefois on peut observer aussi une microsplénie) ; les altérations du squelette sont beaucoup moins importantes, les stigmates hématologiques sont les mêmes que ceux de la thalassémie : anémie microcytaire, le volume globulaire moyen (M.C.V.) et la quantité d'hémoglobine d'un érythrocyte (M.C.H.) sont nettement diminués, la concentration en hémoglobine (M.C.H.C.) est normale ou légèrement augmentée. Il y a beaucoup plus de cellules cibles que dans la drépanocytose, et moins d'hématies falciformes.

*

* *

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Comme nous l'avons déjà dit, la rate peut être grosse mais évolue vers la microsplénie par sclérose progressive dûe à des infarctus répétés.

Le foie est souvent hypertrophié, congestionné (capillaires distendus par des hématies falciformes). On note une hémosidérose une lipoïdose intéressant les cellules hépatiques hypertrophiées, granuleuses.

Les reins peuvent être congestionnés, les capillaires engorgées d'hématies falciformes, les artérioles sclérosees peuvent engendrer la dégénérescence du parenchyme rénal.

Au coeur prédomine le plus souvent une dilatation ventriculaire gauche, il n'y a pas de lésions valvulaires : les vaisseaux sont bourrées d'hématies falciformes qui peuvent entrainer des microthromboses coronariennes.

Au niveau du poumon on note encore une congestion et un envahissement des capillaires par des hématies falciformes. Les artérioles peuvent être

le siège d'endartérite et de thrombose. Au cerveau les ramolissements, les hémorragies cérébrales et sous arachnoidiennes, les nécroses, les hémosidéroses sont fréquentes.

En résumé les lésions anatomiques sont liées à la congestion et à la dilatation des vaisseaux avec thromboses, infarctus, hémorragies et fibroses : l'occlusion vasculaire due aux hématies falciformes en serait responsable.

On peut par ailleurs observer aussi des embolies graisseuses diffuses : pulmonaires, rénales, cérébrales, dues soit à la nécrose de la moelle osseuse, soit aux lipoïdes libérées par l'hémolyse.

On doit également noter une hyperactivité des organes hématopoïétiques.

*
* *

PATHOGENIE

1) Falciformation :

La falciformation in vivo comme in vitro est dûe à la baisse de la tension en oxygène ; cela a été confirmé par diverses expériences :

a) sujets drépanocytaires transportés par avion à des altitudes différentes et pendant des durées plus ou moins longues.
b) sujets soumis à des atmosphères anoxémiantes dans des chambres de décompression.
c) administration d'oxygène sous diverses tensions, pendant des durées différentes.
d) Pose de garot à la racine d'un membre ou d'un doigt pour provoquer une stase.

Signalons en passant que contrairement à Brumpt Undritz soutient que les hématies du cerf sont falciformes en milieu oxygéné et discoïdes en milieu désoxygéné.

2) Accidents viscéraux :

La falciformation in vivo ainsi produite provoque un blocage vasculaire purement mécanique qui détermine l'installation de thrombose, d'où souffrance fonctionnelle de l'organe atteint pouvant aller jusqu'à la nécrose ischémique

Certains auteurs non contents de cette explication fait intervenir :

a) le rôle du spasme vasculaire entrainant vasodilatation avec stase et thrombose consécutive.

b) ou encore dans certains cas l'embolie graisseuse d'origine médullaire ou lipoïdique responsable du blocage vasculaire.

3) Hémolyse :

On a essayé d'axpliquer l'hémolyse chez les sicklanémiques par l'hyperactivité du système réticulo endothélial, de la rate, ou par l'autoagglutination des hématies, ou par la présence d'agglutinine froide.

Mais la splénectomie n'a aucune influence sur la maladie, l'autoagglutination des hématies signalée par sydenstricker n'a jamais été retrouvée, de même le titre d'agglutinines froides retrouvées dans certains cas n'a pu être mise en correlation avec le degré d'hémolyse et d'anémie (Rappelons que le titre des autoagglutinines froides trouvé chez notre malade est de 1/512^{è} et celui des iso-agglutinines froides est de 1/32e mais dans ce cas particulier il se peut que ces agglutinines soient dûes à la pneumonie).

D'autres explications de l'hémolyse sont plus vraisemblables : Ainsi l'hémolyse serait due :

a) à la destruction des drépanocytes qui obstruent les vaisseaux

b) à la destruction trop rapide des globules rouges des sicklanémiques qui ont une durée de vie moyenne considérablement diminuée (15 à 60 jours) (cette durée peut être déterminée par la méthode d'Ashby ou par le marquage des hématies par des isotopes radio actifs). Mais à quoi est du ce raccourcissement de la durée de vie moyenne des hématies des Sicklanémiques ? Est ce que la forme anormale des drépanocytes les rend fragiles au traumatisme de la circulation ? Est ce que leur résistance mécanique serait diminuée ? Est ce que la quantité énorme d'hémoglobines serait responsable de cette fragilité des hématies des sicklanémiques. On incrimine actuellement la fraction alcalino résistante de l'hémoglobine S.

*

* *

TRAITEMENT

Toutes les thérapeutiques ont été essayées : splénectomie, antianémiques, vaso dilateurs, transfusions sanguines, oxygène, anticoagulants, corticothérapie rien n'arrête l'évolution fatale de la sicklanémie.

Splénectomie ? quelques auteurs ont noté une diminution de la fréquence des crises après splenectomie, mais actuellement on ne pense plus à faire de splenectomie, d'ailleurs à quoi bon faire une splenectomie puisque la maladie évolue d'elle même vers la microsplénie ?

Les cures d'oxygène ? on les a accusées d'inbiber l'hématopoïese médullaire. Cependant dans les crises aiguës l'oxygène ne serait pas inutile.

Toutes les thérapeutiques antianémiques ont été utilisées sans succès : opothérapies variées, fer, arsenic, iode, vitamines. D'ailleurs nous croyons qu'il ne faut pas utiliser la vitamine C : on dit que la vitamine C est indispensable à la maturation des globules sanguins et joue un rôle dans l'absorption du fer, d'où son indication dans les anémies diverses. Mais nous devons nous rappeler d'autre part que la vitamine est un réducteur, or l'oxygène gazeux l'oxyde irréversiblement en présence de traces de cuivre. Il est donc à craindre qu'in vivo l'acide ascorbique ne réduise les hématies et les falciforme (in vitro nous avons obtenu le phénomène de falciformation en ajoutant une goutte d'acide ascorbique à une goutte de sang, le tout déposé entre lame et lamelle, la lamelle étant luttée).

Les anticoagulants, nous les avons prescrits à notre malade : aucun résultat : ils n'ont pas empêché la survenue des douleurs et des crises osteo abdominales. Remarquons que les anticoagulants n'agissent que sur les facteurs de la coagulation : ainsi l'héparine par exemple empêche la transformation de la prothrombine en thrombine et celle du fibrinogène en fibrine : or ici dans la drépanocytose les thromboses ne sont pas le fait de l'hypercoagulabilité sanguine, mais de l'accumulation des hématies en faucilles. Tout au plus les anticoagulants pourraient ils agir en favorisant la circulation sanguine et en prévenant la formation de thrombus due à l'accumulation des hématies falciformes.

Citons à ce propos que dans des cas isolés, divers produits ont été utilises pour accélerer le courant sanguin : thiocyanate de potassium associé

à du citrate et à du bicarbonate de potassium, infiltration stellaire, acide nicotinique (associé ou non à des inhalations d'oxygène, bains froids ou douches froides et lavements chauds).

L'on dit que l'ACTH et la cortisone, et la corticothérapie en générale, améliorent le malade mais donnent des résultats transitoires seulement au cours des crises aiguës : nous ne croyons pas que notre malade ait eu quelque amélioration par la corticothérapie. De toutes les façons l'anomalie de l'hématopoïèse n'a pas été modifiée par l'emploi des hormones.

Enfin il reste la transfusion sanguine, thérapeutique palliative. Encore fallait-il établir une compatibilité très rigoureuse du sang du donneur et de celui du receveur. Malgré tout, des réactions graves et des décès ont été observées, sans parler des risques d'hémochromatose. Les uns conseillent des transfusions répétées avec globules déplasmatisées jusqu'à ce que les globules rouges atteignent 4.000.000 et les refaire en série tous les 2 ou 3 mois, les autres demandent que les transfusions soient réservées aux crises graves avec choc et chute importante des globules rouges.

En résumé il n'y a pas de traitement spécifique il n'y a que des traitements palliatifs médiocres. Cependant on devrait également penser au traitement prophylactique :

Nous avons déjà mentionné qu'il ne faut pas prescrire de vitamine C sous prétexte qu'il favorise l'hématopoïèse, de même en général nous ne devons pas prescrire de médicaments qui, une fois déversés dans le torrent sanguin, prennent la forme de réducteurs capables de falciformer irréversiblement les hématies des sicklanémiques ou même des sickléniques.

Il faut aussi penser au danger de l'anesthésie des drépanocytaires par le protoxyde d'azote : Harvier Faulong et Brumpt ont rapporté l'observation d'une martiniquaise, porteuse d'hématies falciformes, qui, pour une scoliose a subi 3 interventions :

la 1ère anesthesie au penthotal et tubocurarine et la 3è au cyclopropane et suroxygenation furent bien supportées, mais la 2ème (penthotal + tubocurarine et protoxyde dazote) déclencha un ictère hémolytique aiguë.

On a aussi préconisé d'éviter les voyages en avion ou si cela est indispensable : utiliser de l'oxygène (remarquons à ce sujet que notre malade a voyagé en avion du Togo jusqu'à Paris et il nous a déclaré n'avoir ressenti aucun malaise). D'autre part, et comme nous l'avons déjà souligné, les sie-

klanémiques sont très susceptibles aux diverses infections il est donc nécessaire de juguler aussi rapidement que possible toutes les infections mêmes bénignes.

Enfin le mariage entre porteur de drépanocytose mineure et à fortiori majeure sera à déconseiller, mais celui d'un sujet sain et d'un hetérozygote ne présente pas de danger pour les enfants à naitre.

CONCLUSIONS

La drépanocytose est une tare héréditaire transmise selon les lois de Mendel.

Les hétérozygotes ou sicklémiques ne présentant habituellement aucune manifestation clinique : on retrouve chez eux certains signes biologiques et hématologiques.

Les homozygotes ou sicklanémiques ont souvent une symptomatologie bruyante avec troubles hématobiologiques. Il s'agit d'une anémie hémolytique erythroblastique normochrome.

Les hématies ne sont pas d'emblée falciformes : en milieu oxygéné elles sont de forme discoïde normale, la falciformation ne se produit qu'en milieu désoxygéné.

L'hémoglobine différente de celle de l'adulte normal peut cristalliser à l'intérieur de l'hématie réduite et possède une solubilité anormalement réduite en milieu peu oxygéné : cristallisation et solubilité anormale sont responsables de la falciformation.

Le pronostic de la Sicklanémie est sombre : nous ne connaissons pas encore de traitement spécifique.

La drépanocytose est un caractère anthropologique propre à certaines communautés primitives de l'Inde du sud, à la race noire africaine et américaine et peut être à quelques groupements ethniques de la Grèce, de l'Italie...

Mais la drépanocytose n'est pas seulement l'apanage de la race humaine : on a signalé la présence d'hématies falciformes chez le cerf.

Signalons enfin que la drépanocytose a une importance médico-légale :

1°/ le décès brusque chez le noir peut avoir sa cause dans la sicklanémie.

2°/ le test de la falciformation peut être utilisé dans l'action en recherche de paternité : une cour d'appel de East Africa, devant deux hommes qui se prétendent tous deux père d'un même enfant sicklémique, a rendu un jugement en faveur du père présumé qui, lui aussi, est sicklémique, l'autre et la mère étant normaux et les systèmes A-B-O-M-N- et Rh ne parvenant pas à les départager.

Vu, le Président de Thèse

Professeur J.BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1 - AARON — L'anémie à cellules falciformes ; étude clinique remarques sur l'état du coeur. New-York State J. Med. 15/6/1951-51-n°12 1-511.

2 - ALLISON (A.C.) — Sickle cell protection afforded by sickle cell trait against subtertian malarial infection. British Med. J. 6/2/1954 p. 290 (0) - 320 (2) - 872 (o).

3 - ARBASY (A.S.) — L'anémie à cellules falciformes : premiers cas observés en Egypte (Blood Juin 1951-6-n°6 555 - 558.

4 - ARCHIBALD — Sickle cell trait in South Africa Banti South Africa medical J. 19-457 1945.

5 - ARNOULT (A) LINHARD J. CARMAIN R. — A propos de 9 observations de drépanocytose Réunions médico-chirurgicales et pharmaceutiques de l'A.O.F. à Dakar le 24/4/52.

6 - M.D. ARGUELLES - CASALS — Les ulcères de jambe dans l'anémie à hématies falciformes (Presse méd. 4/7/51 n° 45 p 956-957).

7 - AUBRY (G) et PORTIER (A) — Anémie à hématies falciformes chez un indigène algérien (sang 1950-21 n°7 677-680).

8 - BANKS (L.O.) SCOTT (R.B.) et SIMMONS (7) — Etudes sur l'anémie falciforme (Am.J.Dis. Child Novembre 1952 - 84 n°5 p.601-608).

9 - BARTSOKAS (S) et All. — L'anémie à hématies falciformes chez l'homme blanc (Arch française Pédiatrie 1952 - 9 n°7 p. 709).

10 - BAUER — Sickle cell disease - Arch Surg 41-1934-1940 et 47.

11 - BENHAMOU (E.D.) RIGHESE (J) GRIGUES (P) SICKLEMIE
Maladie chez une musulmane non négroïde. Intérêt de l'électrophorèse pour son diagnostic. Soc. Med. des Hôpitaux d'Alger - Séance du 15/6/1954.

12 - BECK et HERTZ
Standardizing sickle cell method and evidence of sickle cell trait. (Am. J. Clin. Path 5 - 325 - 1935).

13 - BERNARD Jean
Maladies du sang 1948

14 - BERNARD J. et BESSIS (M)
Hématologie clinique.

15 - BERNARD E.M. REN PREIS - HAROLD N. SCHWINGER
Anémie à cellules falciformes.
The am J. of Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine - Springfield pp 28 - 36.

16 - BESSIS (M) BRICKA (M) BRETON GORIUS (J) et TABUIS (J)
Nouvelles observations sur les cellules falciformes en particulier sur leur pouvoir d'agglutination (Blood Janvier 1954 - 9 n°1 39 - 45).

17 - BESSIS (M) BRICKA M. et BRETON GORIUS J.
Différents aspects de la surface des érythrocytes falciformes observés au microscope électronique. Revue d'Hem. 1953-8 N°2 p. 222.

18 - BESSIS (M) et BRETON GORIUS J.
Etude au microscope électronique du fer dans les cellules de la série érythrocytaire normale et pathologique. Rev. Hémato 1957-12 pp. 46-63.

19 - BENTLER (E) R.J. DERN and C.L. FLANAGRAN.
Sickle cell trait, effect on resistance to malaria. British Med. J. 1955 p. 1189 (O).

20 - BLACK (G.E.)
L'anémie à cellules falciformes chez le nourrisson (J. Ped. Mai 1950-36 n°5 p. 621-624).

21 - BLANCHON (P) et GENTIL (C)
Le foie au cours de la drépanocytose (Suppl. Rev. du Praticien Nov-Décembre 1953 n° 6).

22 - BOGOGH (A) GASSELMAN (W.G.) MARGOLIES (M.P.) BOCKUS (H.L.)
Liver disease in S cell anemia. A correlation of clinical, bio-chimical, histologie and histochimical observations (The am. j. of Med. Octobre 1955 Vol. 19 n°4).

23 - BOIVIN P. et HARTMANN L.
Revue française d'Etudes cliniques et biologiques 1958.

24 - BRAIN P.
Problems of Sickle cell distribution in Africa. 5ème Cong. intern. de transf. sang. Paris 1954 p. 136.

25 - BRIDGERS
Cerebral vascular disease accompanying sickle cell anemia..Am. J. 15 353-1939.

26 - BRINKMAN R. JONXIS J. H.P.
The occurence of several kinds of haemoglobin in human blood. Journal of Physiologie 1953 - 85 - 117.

27 - BRUMPT L. De TRAVERSE P.M. et COQUELET M.L.
Détection des dystrophies globulaires et des hémoglobines anormales (Exposé des techniques utilisables) Ann. Biol. Clin. 1957 n°10 - 12 pp. 567-583.

28 - BRUMPT L. BRUMPT V. COQUELET M.L. et de TRAVERSE P.M.
Détection de l'hémoglobine E. Etude des populations cambodgiennes. Rev. d'Hem. n°1 - 1958.

29 - BRUMPT L. HARVIER P. LAVERGNE H et ALDIGHIERI
Anémie à drépanocytes et ulcères de jambes. (Bull acad. nat. Med. 1949 - 133 n°7-8).

30 - BUNTING
Sedimentation rates of Sickle and non + Sickled cells from patients with Sickle cell anemia. Am, J. Med. 198-191-1939.

31 - CABANNES et R. VENEZIA
2 observations de drépanocytanémie chez les enfants indigènes algériens (Arch. française de Pédiatrie 1954 11 n° 10 - 1136.

32 - CABANNES R. PORTIER H.
Application de l'électrophorèse sur papier à l'étude des hémoglobines humaines (Algérie Médicale 1954-58-7-549.)

33 - CABRERA CALDERIN (J.G.) LABOURDETTE SCULL (J.M.) et PRADOY VARGAS (G)
Bol. Soc. Cubana Pediat. 1937 - 9 (179-206).

34 - CABRERA CALDERIN (J.G.) LABOURDETTE SCULL (J.M.) et BESWERAS (L)
Arch. Med. Inf.(Cuba) 1942 - 11 (61-67).

35 - CACCAMO (L.P.) et STRUTNER (L.A.)
Ohio state med. journ. 1951 - 47 (121-124).

36 - CAFFEY (J) Am. Journ. Roentgen 1937 - 37 (293-324).

37 - CALCAGNO (P.L.) Mc. LAVY (J) et KELLEY (T)
Pediatrics 1950 - 5 (127-129).

38 - CAMINO PETROS (J) Annales de Médecine 1938 - 43 (27-61 et 104-125).

39 - CAMINO PETROS (M.J.) d'Athènes.
The lancet (Londres 262 - 6710 (5 avril 1952)
pp. 687-693.
Différence entre anémie érythroblastique des
Blancs et des Noirs.

40 - CAMPBELL Acute abdominal Pain in Sickle cell anemia.
Arch. Surg. 31-607 1935.

41 - CAMPBELL et CUMMINS (S.D.)
Priapisme dans une anémie à cellules falciformes
(J. of wol Nov 1951-66 n°5 697-703).

42 - CALLENDER (S.T.E.) NICKEL (J.F.) MOORE (C.N.) et POWELL
Journ. Lab. Clin. Med. 1949-34 (90-104).

43 - CANBY (C.B.) CARPENTER (G) et ELLMORE (L.F.).
Arch. Surg. 1944 - 48 (123-125).

44 - CARDOZO (W.W.) Arch. int. Med. 1937-60 (623-654).

45 - CARNEVALE (A) Pediatria 1948 - 56 (138-153).

46 - CARRERA (G.M.) Gyn. Obst. Mexico 1949 - 4 (105-106).

47 - CASSANO (C) et BLUBDETTI (G)
Boll. della soc. med. chirg. di Pisa 1939 -7(18).

48 - CAZAL (P) Le sang 1951-22 (619-634).

49 - CHAPMANN (A.Z.) REEDES (R.S.) FRIEDMAN (I.B.) BAKES (L.A.)
Hématurie et anémie à cellules falciformes.
(The am. j. of Med. NEW-YORK - 19 n°5 Nov 1955
pp 773-782).

50 - CHAPMAN (D.W.) et CLINE (D.T.)
Journ. Nat. Med. assoc. 1950-42 (11-13).

51 - A.A. CHAZAN and J.G. H Mc SORLEY
Sickle cell trait with haemolytic anaemia.
British Medical J. 1956 283 (0).

52 - CHECHIAKAND C° Anemia à hématies falciformes
(Arch. de Med. interna CUBA 5-313-1930).

53 - CHERNOFF (A.I.) et JOSEPHSON (A.M.)
L'érythroblastopénie aiguë dans l'anémie à cellules falciformes et la mononucléose infectieuse (Am. J. Dis. Child. Sept 1951 - 82 - n° 3 310-322).

54 - CHERNOFF (A.I.) Hemoglobin E. A new hereditary abnormality of hemoglobin synthesis (5ème cong. int. de transf. sang. Paris 1954 p. 413).

55 - CHING (R.E.) et DIGGS (L.W.)
Arch. int. Méd. 1933 - 51 (100-111).

56 - CHINI (V) et MALAGUZZI VALERI (C.V.)
Blood 1949 -4 (989 - 1013).

57 - CHOREMIS (C) ZERVOS (N) CONSTANTINIDES (V) et ZANNOS (L)
L'anémie à cellules falciformes en Grèce (Lancet 26 Mai 1951 260 n° 6665 - 1147 - 1149).

58 - CHOREMIS (C) IKIN (E.W.) LEHMANN (H) MOURANT (A.E.) ZANOS (L)
Sickle cell trait and blood groups in Greece Lancet 1953 - 11 - 6792 - 909.

59 - CLARKE (F) Sickle cell anemia in white race. Nebraska Med. J. 18 - 376 - 1933.

60 - COHEN (S.M.) MILLER (B.W.) et ORRIS (H.W.)
Jour. Pediat. 1947 - 30 p. 842-849.

61 - COLBOURNE (M.T.) EDINGTON (G.M.) HUGHES (M.H.) et WARDBREW (A)
Trans. roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1950 - 44 (271-290).

62 - COLBOURNE (M.T.) EDINGTON (G.M.)
Sickle cell anemia trait and malaria in the gold coast.
B.M.J. 1956 p. 784 (0).

63 - COLE (W.H.) WALTER (L) et LIMARZI (L.R.)
Ann. Surg. 1949 - 129 (702).

64 - COLLOMB (H) MILETTO (G)
La drépanocytose pp. 809-813. Gazette des Hôpitaux (Paris) 128-20 (20/7/56).

65 - COMBY (J) Arch. Med. enfants 1928 (31-489-494).

66 - CONLEY (J.R.) MARTIN (M.B.) et RECINOS (A)
Clin. Proc. Child. Hosp. 1950 - 6 (101-107).

67 - CONNELL (J.H.) J. Am. Med. Ass. 1942 - 118 (893-895).

68 - COOK (W.C.) J. Med. 1930 - 11 (541).

69 - COOKE (J.V.) et MARK (J.K.)
Sickle cell anemia in white america family
(J. Pediat. 1954 - 5 - 601).

70 - COOLEY and LEE Sickle cell anemia in a greeck family
Am. J. Dis. Child. 38-103-1929.

71 - COOLEY (J.C.) PETERSON (W.L.) ENGEL (C.E.) et JERNIGAN (J.P.)
une triade clinique : infarctus splénique massif, anémie à cellules falciformes et vol à haute altitude (J.A.M.A. 9 Janvier 1954 154 n° 2 111-113).

72 - Mc. CORD (W. M.) et MOSELEY (V)
Proc Soc. Exp. Biol. Med. 1950-74 (231-233).

73 - CORRIGAN (J.C.) et SCHILLER (I.W.)
New england Journal Med. 1934-210 (410-417).

74 - CORNBLEET (Th) Cicatrisation spontanée au cours d'une grossesse d'un ulcère par anémie à cellules falciformes (J.A.M.A. 22/3/1952 148 n°12 1025-1026).

75 - CORNBLEET (T) SCHORR (H.C.) et BARSKY (S)
Arch. Dermat. Syph. 1949 - 59 (519-521).

76 - CUMMER (C.L.) et LAROCCO (C.G.)
Arch. Dermat. Syph. 1940 - 42 (1015).

77 - 5ème Congrès International de transfusion sanguine. Colloque sur les aspects biochimiques, anthropologiques, génétiques et cliniques de la Thalassémie et de la drépanocytose. Distribution anthropologique des diverses hémoglobines (A.F.S.D.E.G.).

78 - Coexistence of rhumatic heart disease and Sickle cell anemia
(Am. J. Clin. Path. Octobre 1952-22-970-976).

79 - DACIE (J.V.) The haemolytic anemia, congenital and acquired.
Churchill Ed. London 1954.

80 - DALAUD (G.A.) et CASTLE (W.B.)
Jour. Lab. Clin. Med. 1948-33 (1082-1088).

81 - DANIEL (M) CARUSO (L.J.) et SIEGELBAUM (H)
N-Y State Jour. Med. 1951 (51) - (1327-1328).
Anémie à cellules falciformes compliquant une grossesse.

82 - DANFORD (E.A.) MARR (R) et ELSEY (E.C.)
Am. Jour. Roentgen 1941, 45 (223-226).

83 - DA CASTRO (A.S.) Journ. Pediat. (Bresil) 1934, 1 (427).

84 - DA SILVA (E.M) Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1945-42 (315-340).

85 - DA SILVA (E.M.) Hospital (Bresil) 1948-34 (649-655).

86 - DA SILVA (E.M.) Science 1948, 107 (221-222) - Mem. Inst. Oswaldo Cruz 1948, 46 (125-134).

87 - DE MATTOS (A.G.) et SILVA (J de P.)
Pediat. Prat. Sao-Paulo 1946 - 17 (41-54).

88 - DE MATTOS COITO (A) et NOGUEIRA (J.P.)
Anais do Inst. Med. Trop. 1951 8 (83-90).

89 - DE MENDONCA (J.M.) Brasil Medico 1942 -56 (382-384)
Arg. Inst. Biol. Excercito 1944 - 5 (83).

90 - DEBRE (R) MOZZICONACCI (P) BUHOT (S) et ARTHUIS (M)
Anémie à hématies falciformes chez un enfant d'origine guadeloupéenne âgé de 17 mois.
(Arch. française Ped. 1953-10 n°1 - 77 - 79).

91 - DELIYAMIS (G.A.) and N. TAVLARAKIS
Sickle cell compatibility with malaria.
B.M.J. 1955 July-Dec. 301 (O) 310 (L).

92 - DELIYAMIS and N. TAVLARAKIS
Sickle cell in Northern Greece
B.M.J. 1955 July-Dec. 299 (O) - 310 (L).

93 - DERRIEN Y - LAURENT G - BORGOMANO M.
Identification des hémoglobines humaines normales et pathologiques par leurs courbes de relargage et leurs alcalino-résistance.
15ème Congrès des Pédiatres de langue française Marseille 1955 Comm p. 169.

94 - DERRIEN Y. CABANNES R. LAURENT G. ROCHE J.
Sur l'individualisation de l'hémoglobine D.C.R.
(Soc. Biol. 1955-149 13 et 14 - 1350).

95 - DERRIEN Y. LAURENT G. REYNAUD J.
Etude comparée des courbes de relargage et d'électrophorèse des fractions alcalino-résistantes de l'hémoglobine humaine (nouveaux-nés sicklanémiques, thalassémiques).
Journ. Bioch. Italo-Franco-Helvétique Naples 1954.

96 - DERRIEN Y. LAURENT G. REYNAUD J. ROCHE J.
Etude comparée des fractions alcalino-résistantes de l'hémoglobine des nouveaux-nés, des sicklémiques et des thalassémiques.
5ème Congrés int. de transf. sang. Paris 1954 p. 506.

97 - DERVICHIAN D.G. Sur la constitution des hématies falciformes.
5ème congrés int. de transf. sang. Paris 1954 p. 360.

98 - DERVICHIAN D.G. FOURNET G. GUINIER A. PONDER E.
Structure sub-microscopique des G.R.contenant des hémoglobines anormales. Revue d'Hémato 1952 74 - 567.

99 - DIDIER R. DIACONO G. MINGUET J. SAMANA M.
La drépanocytose chez l'enfant musulman en Tunisie. 15ème Congrès des Pédiatres de langue française 1955. Marseille p. 90. et Société des Sciences médicales de Tunisie, séance du vendredi 13/5/1955.

100 - DICKMAN (S.R.) et MONCRIEF (I.H.)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951 - 77 (631-633).

101 - DIGGS - BIOBB The erythrocyte in sickle cell anemia
J. A. Med. Ass. 112 - 695 - 1939.

102 - DIGGS Siderofibrosis of the spleen in sickle cell anemia.
Journal Am. Med. Ass. 104-538-1935.

103 - DIGGS and PETIT A comparison of method used in the detection of the sickle cell trait.
Journ. Lab. and Clin. Med. 25 - 1106 - 1940.

104 - DIGGS (L.W.) Journ. Lab. Clin. Med. 1932 - 17 (913-920)

105 - DIGGS (L.W.) AHMANN (C.F.) et BIBB (J)
Ann. int. Med 1933 7 (769-778).

106 - DIGGS (L.W.) South Med. Journ. 1932 - 25 (615-620).

107 - DIGGS (L.W.) PULLIAM (H.N.) et KING (J.C.)
South med. jour. 1937 - 30 (249-259).

108 - DIGGS (L.W.) et CHING (R.E.)
South. Med. Journ 1934 - 27 (839-845).

109 - DIGGS (L.W.) Journ. Am. Med. Association 1934 - 187 (521 - 527).

110 - DICKSTEIN (B) LANDMESSER (W.E) LOVE (N.E) WILSON (F.H) et WOLMAN (I.J)
Am. Journ. Med. Sci. 1949 - 217 (53-61).

111 - DRESBACH (M) Science 1904 - 19 (469) et 1905 - 21 (473).

112 - DREYFUSS (F) MENDEL (G) et BENYESCH (M)
Jour. Am. Med. Assoc. 1951 - 147 (524)
Nature 1951 - 167 (950).

113 - DREYFUSS (F) BENYESCH (M)
Lancet 1952 - 262 (1213).

114 - DOLGOPOL (V.B) et STIH (R.H)
Am. Rev. tuberculosis 1929 - 19 (454-460).

115 - EBERT (M) et KAGEN (M.S)
Arch. Dermat. Syph. 1946 - 54 (627).

116 - Editorial Brit. Med. Jour. 1952 - 4755 (426-427).

117 - Editorial Brit. Med. Jour. 1952 - 4781 (433-434).

118 - EDINGTON (G.M) Brit. Med. Jour. 1952 - 4761 (763).

119 - EDINGTON (G.M) L'anémie à cellules falciformes en Côte d'Or
Brit. Med. J. 31 Octobre 1953 n° 4843 - 957-961.

120 - EDINGTON (G.M) Sickle cell in accra district of the gold coast : review of twenty cases.
B.M.J. 1953 (2) p. 957 (O) 1217 (C).

121 - EDINGTON (G.M) Gold coast sickling and malaria.
B.M.J. 1 - 871 - 1954.

122 - EDINGTON (G.M) and H. LEHMANN
Sickle cell gène in Africa.
B.M.J. 1955 p. 1308 (O).

123 - EHRENPREIS (B) SCHWINGER (H.N)
Sickle cell anemia.
(Am. J. Roentgeno July 1952 - 68 - 28 - 36).

124 - EDINGTON (G.M) et SARKIES (J.W.R)
Trans Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 1952-46 (59-62).

125 - EDINGTON (G.M) Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1951-44 (559 - 562).

126 - EGELI (E.S) et ERGUN (S)
Turk tip cemiyeti Mecmuasi, 1946 - 12 (251-261) (39-40).

127 - ELSDON-DEW (R) Nature 1950 - 165 (763-764).

128 - EMMEL Arch. Int. Med. 1917 - 20 (586-598).

129 - ENGLISH (R.B.) South Afric. Med. Jour. 1945 - 19 (431).

130 - ERICKSON (B.W.) WILLIAMS (H.H.) HUMMEL (F.C.) LEE (P) et MACY (I.G.)
Journ. Biol. Chem. 1937 - 118 (569).

131 - ETTELDORF (J.N) TUTTLE (A.W) et CLAYTON (G.W.)
Am. J. Dis. Child. 1952 - 82 (185-191).

132 - EVANS (R.W.) Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1944 - 37 (281-286).

133 - FENICHEL (R.L.) WATSON (J) et EIRICH (F)
Etudes électrophorétiques sur les protéines plasmatiques et sériques dans l'anémie à cellules falciformes.
J. Cl. Invest. Décembre 1950 - 29 n°12 1620 - 1624 (ou 1260-1264).

134 - FERNBACH (H) Sickle cell anemia and pregnancy (post. Grad. Medicin. Février 1952 - 11 - 111 - 118.

135 - FETTER (F) et HOWELL (J.C.)
Anémie à cellules falciformes et cancer du sein compliqué de grossesse. (Ann. Int. Med. Mars 1950 - 32 n°3 - 548 - 553.

136 - FETTER (F) et SCHNABEL (T.G.)
Geriatrics. 1949 - 4 (309-314).

137 - ALDIGHIERI Thèse 1949

138 - BERNARD Jean Le sang.

139 - CAZAL Etude des érythrocytes.

140 - FINDLAY (G.M.) ROBERTSON (W.M.) et ZACHARIAS (F.J.)
Trans. Roy. Soc. Med. Hyg. 1946 - 40 (83-86).

141 - FINDLAY (G.M.) BOULTER (E.A.) et Mc. GIBBON (C.B.)
Journ. Roy. Army. Med. Corps. 1947 - 89 (138-141).

142 - FLOCH (H) Med. Tropicale 1952 - 12 (522-531).

143 - FORD (F.R.) Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence p. 462 - 1937. (Chas. C. Thomas, Spring field. Illin.)

144 - FOUCHE (H.H.) et SWITZER (P.K.)
Am. Journ. Obst. Gynec. 1949 - 58 (468-477).

145 - FOURQUET René
La dystrophie falciforme des hématies. Les syndromes sicklémiques. Thèse de 1952 de Bordeaux.

146 - FOY (H) BRASS (W) and KOUDI (A)
Sickling and malaria. Correspondence Brist M.J. 1 289 - 1956.

147 - FOY (H)
Variability of sickle cell rates in Tribes of Kenya BM. J. 1954 (1) p. 294 (0) - 320 (1).

148 - FOY (H) BRASS (W) MOORE (R.A.) TIMMS (G.L.) KONDI (A) and ULUOCH
Two surveys to investigate the relation of sickle cell trait and malaria.
B.M.J. 2 - 1116 - 1955.

149 - FOY (H) KONDI (A) et BRASS (W)
East Africa Med. J. 1951 - 28 (1-5).

150 - FOY (H) et KONDI (A)
Brit. Med. J. 1952 - 4774 (41-42).

151 - FOY (H) KONDI (A) et ALEXANDRIDES (C)
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1951 - 44 (729-740).

152 - FOY (H) et KONDI (A)
Lancet 1951 - 261 (451-452).

153 - FOY (H) KONDI (A) et HARGREAVES (A)
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1952 - 46 (327-358).

154 - FRAZIER (C.A.) et RICE (C.E.)
J.A.M. Assoc. 1950 - 143 (1065-1067)
Anémie du nouveau-né à cellules falciformes.

155 - FUENTES (V) CANZANI (B.R.) et FERRO (R)
Arch. Urug. Med. Cir. Esp. 1947 - 30 (436-445).

156 - N.O. FOWLER O.SMITH et J.C. GREENFIELD
Oxygénation du sang artériel dans l'anémie à hématies falciformes. The am. J. of the Medical Sciences. Philadelphie p. 449-461.

157 - GALLAIS
Le problème de la drépanocytose
Société de Med. de Marseille. Petit congrès de 24/5/52.

158 - GALLAIS et FOURQUET
La dystrophie falciforme des hématies.
Ann. Med. 1953 - 54 - 4 - 337.

159 - GALLAIS (P) et CHARLOPAIN (L)
Medecine Tropicale 1951 - 11 (61-88).

160 - GALLAIS (P) CARDAIRE (G) PLANQUES (L) PRUVOST (A) GROS (R) et NAB HOLTZ (M)
Bull. Soc. Path. Exotique 1952-45 (103-112).

161 - GATTO (L) PURRAZZELLA (G)
Ulteriori ricesche di genetica sulla drepanocitosi - Pediatria 1951 - 59 - 789.

162 - GATTO (L) Anémie emolitiche oa anomalie ereditarie dell' emoglobina. Acta geneticae medicae et gemellologiae 1956 - 5 - 427.

163 - GELFAND (M) Clin. Proc. Cape. Town - 1946 - 5 (381).

164 - GETZOFF (P.L.) Journ. Urology 1942-48 (407-411).

165 - GIRAUD (P) ORSINI (A) Le POULLAIN (R)
Identification des hémoglobines normales et pathologiques du nourrisson et de l'enfant.
Pédiatrie 1956 - 13 - 3 - 316.

166 - GIRAUD (P) ORSINI (A) MANGIAPAN (Th) BADETTI (L)
Microdrépanocytose chez un enfant de race blanche.
Arch. Franc. de Pédiatrie 1955 - 12 - 2 - 214.

167 - GIRAUD (P) ORSINI (A) MANGIAPAN (Th) LOUCHET (E)
Etude d'une famille atteinte par la tare drépanocytaire.
Arch. Franc. de Pediat. 1956 13-3-316.

168 - GIRAUD. ORSINI. MANGIAPAN et Le POULLAIN.
La drépanocytose. Ann. de Ped. 22/9/1957.
33 - 53 - 9.

169 - GODFRIED (E.G.) Nedeslandsch Tijds Gen. 1949-93. 3377 - 3380.
Acta. Med. Scand. 1949-134 (440-443).

170 - GOLDIN (A.G.) KELTY (K.C.) et BEARD (M.F.)
Anémie à cellules falciformes évoluantes en leucémie myéloblastique aiguë (Arn. Int. Med. Octob. 1953 39 n°4 920-928).

171 - GODWIN (W.E.) ALSTON (E.F.) et SEMANS (G.H.)
Hématurie et anémie à cellules falciformes (J. of urology Janvier 1950-63 n°1 79-96).

172 - GOODMAN (G) Anemia Sickle cell : ocular manifestations J.AM.A. 1958 Vol. 166 1388 ab.

173 - GOODMAN (G) L.VON SALLMANN M.G. HOLLAND Manifestations oculaires de l'anémie à hématies falciformes. Archives of ophtalmology (Chicago) 58 : 5 (Nov. 1957) pp. 655-682.

174 - GORDON (R.S.) et GARDNER (H.T.) Anémie à cellules falciformes simulant une poliomyélite chez un adulte. (Am. J. Med. Avril 1951 10 n°4 - 528 - 530).

175 - GOSDEN (M) et REID (J.D.) Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1948 - 41 (637-640).

176 - GRAHAM et MAC CARTY Sickle cell anemia. South Med. Journ. 23-598 1930.

177 - GRAHAM (G.S.) Arch. Int. Med. 1924 - 34 (778-800).

178 - GRAHAM (G.S.) et Mc CARTY (S.H.) Journ. Lab. Clin. Med. 1927 - 12 (536-547).

179 - GREEN (T.W.) et CONLEY (C.L.) Ann. Int. Med. 1951 (34 - 849-855).

180 - GREEN (T.W.) CONLEY (C.L.) et BERTHRONG (M) Le foie dans l'anémie à cellules falciformes (Bull. Johns Hopkins Hosp. Fév. 1953 -92 n°2 99-127.

181 - GOUTTAS (A) TSEVRENIS (H) FESSAS (F) et POUNGOURAS L'anémie drépanocytaire en Grèce (sang. 1953-24 n°4 384-391).

182 - GREK (I.J.) et FINDLAY (M) South Afric. Med. Jour. 1951 25 (780-784).

183 - GROVER (V) Ann. Int. Med. 1947 - 26 (843-851).

184 - GRINNAN (A.G.) Ann. Jour. Roentgen 1935-34 (297-309).

185 - GUYTON (R.A.) et HEINLE (R.W.) L'anémie à cellules falciformes dans la race blanche (Am. J. Med. Sc. Sept. 1950 - 220 n°3 272-275.

186 - GUERRA (A.U.R.) GRANELLI (C) et GHERARDI (G) Arch. Pediat. Uruguay. 1943 -14 (76-87).

187 - HALM (E.V.) et GILLEPPIE (E.B.)
Arch. Int. Med. 1927 - 39 (233-254).

188 - HAMBURG (A.E.) Les modifications du squelette dans l'anémie à cellules falciformes. Relation d'un cas rare (J. Bone Joint Surg. Octobre 1950 - 32 A. n°4 893-900).

189 - HALPERN (B.C.) et FABER (H.K.)
Journ. Pediat. 1947 - 30 (289-294).

190 - HAMMAN (L) South. Med. J. (1933 - 26 (665-669).

191 - HAMON (J.F.) Hemorrhages with anemia sickle cell vitreous (Am. J. Ophth. 42 : 407 - 712 Novembre 1956 Chicago.

192 - HAM (T.A.) CASTLE (W.B.) GARDNER (F.H.) et WALLAND (G.A.)
New England Jour. Med. 1950-243 (815-826 et 860-872).

193 - HAMLIN (W.E.) Med. Bull. Vet. Admin. 1939 - 16 (82).

194 - HANSEN-PRUSS (O.G.)
Journ. Lab. Clin. Med. 1936 - 22 (311-315) Sickle cell anemia modification of bones and vessels.

195 - HARDEN (A.S.) Am. J. Dis. Child. 1937 - 54 (1045-1051).

196 - HARVIER (P) BRUMPT (L) LAVERGNE (H) et ALDIGHIERI (R)
Bull. Acad. Nat. Med. 1949 (164-172).

197 - HARVIER. FAULONG et BRUMPT
Danger de l'anesthésie au protoxyde d'azote chez les noirs porteurs d'hématies falciformes P.M. 1952 p. 992.

198 - HARGROVE (M.D.) et MATHEWS (W.R.)
Journ. Lab. Clin. Med. 1933 - 19 (126).

199 - HEIN (G.E.) Mc. CALLA (R.L.) et THORNE (G.W.)
Am. Journ. Med. Sc. 1927 - 173 (763-772).

200 - HELDRICH (F.J. Jr.)
Anémie à cellules en faucilles (J. Ped. Juillet 1951 - 39 n°1 90-93.

201 - HELM (J.D.) et JACOBS (M.H.)
Journ. Cell. Comp. Physiol. 1943 - 22 (43-50).

202 - HEILBRUN (N)
Arch. Path. 1933 - 16 (156).

203 - HENDERSON (A.B.)
Maladies à cellules falciformes. Etudes sur la "falcification" in vivo et effets de certains agents pharmaceutiques.
(Am. J. Med. Sc. Juin 1951 - 221 n°6 628-635).

204 - HENDERSON
L'anémie à cellules falciformes. Etude clinique de 54 cas.
(Am. J. Med. Déc. 1950 - 9 n°6 - 757-765).

205 - HENDERSON (A.B.) et THORNELL (H.E.)
Journ. Lab. Clin. Med. 1946 - 31 (769-776).

206 - HERRICK (J.B.)
Arch. Int. Med. 1910 - 6 (517-521).

207 - HERMETO (A) et PENA SOBRINHO (O)
Arg. Inst. Quim. Biol. Est. Gerais 1945 - 1 (121-123.)

208 - HERRERA CABRAL (J.M.)
Rev. Med. Dominic. 1950 - 5 (336).

209 - HEYMAN (A) PATTERSON (J.L. Jr.) et DUKE (T.W.)
La circulation et le métabolisme du cerveau dans l'anémie à cellules falciformes.
(J. Clin. Invest. Sept. 1952 - 31 n°9 824-828.

210 - HIGGENS (W.H.)
Southern Med. J. 1949-42 (39-44).

211 - HILKOWITZ
Anemia Sickle cell-New Treatment, united Kingdom 274 JAMA 1957 Vol. 165. 1884 ab.

212 - F. HILL - B.C. DAVIS
Etudes électro-encéphalographiques nouvelles de l'anémie à cellules falciformes (American Journal of diseases of Children, Chicago 83 : 6 Juin 1952 pp. 214-218.

213 - HILL (F.S.) HUGUES (J.G.) et CAMP DAVIES (B)
Pediatrics 1950 - 6 - 277, 285.

214 - HODGES (J.H.)
Effet des mélanges raciaux sur la dégénération falciforme des érythrocytes (Blood, Sept. 1950 5 - n°9 804-810).

215 - HUGHES (J.G.) DIGGS (L.W.) et GILLESPIE (C.E.)
Journal. Pediat. 1940 - 17 (166-184).

216 - HUGHES (J.G.) and CARCOLL (D.S.)
Salmonella osteomyélis complications Anemia Sickle Cell. Pediatrics 19 : 184-181 (february 1957) JAMA 1957 Vol. 163 p. 1651 ab.

217 - HUMPHREGY (J)
Observations sous l'apparition de cellules falciformes chez les soldats nigériens (J. Trop. Med. Hyg. Août 1952 56 - n°8 173-176).

218 - HUNZ (H.W.) et coll.
L'altération de la concentration urinaire dans l'anémie à cellules falciformes (Pediatrics avril 1954 - 13 n°4 352-356).

219 - INGBAR (S.H.) et KASS (E.H.)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.(1951-77-74-76).

220 - INGRAM (V.M.)
A Specific chemical difference between the globins of normal Human and sickle cell. Anemia hemglobin Nature 1956-178 n°4537 pp. 792-794.

221 - INGRAM (V.M.)
Gene mutation in Human Hemoglobin : the chemical difference between normal and sickle cell anemia hemoglobin Nature 1957 - 180 n° 4581 p. 326.

222 - ITANO (H.A.) et NEELL (J.V.)
Proc. Nat. Acad. Sci. 1950 - 36 (613).

223 - ITANO (A) et PAULING (L) BLOOD
1949 - 4 (66-68).

224 - ITANO
Human hemoglobin (Science 1953-117-89).

225 - ITANO (H.A.)
Qualitative and quantitative control of adult Hemoglobin Synthesis. A. multiple allele Hypothesis - Am. J. Human Genetics 1953-54-34.

226 - ITANO (H.A.)
Clinical states associated with alterations of the hemoglobin molecule.
Arch. Intern. Med. 1955 - 96 - 287.

227 - ITANO (H.A.)
The hemoglobins. Annual review of biochim. 1956 - 25 - 331.

228 - ITANO (H.A.) BERGREN (W.R.) STURGEON (P)
Identification of a fourth abnormal human hemoglobin.
J. Am. Chim. Soc. 1954-76-2278.

229 - ILLIG (H)
Sur l'affection à cellules en forme de faucilles
Münchews - Medizinische Wochenschrift (Munich) 98 : 48 (2/12/55) pp. 1615-1117.

230 - ISRALL.
Sicklémia in arab family
J.A.M.A. Vol. 164 - 1957 p. 1375.

231 - JACOB (G.F.)
Sickle cell. Survey for hemoglobins (and D in Uganda - B.M.J. 1955 p. 521 (O).

232 - JACOBYON (G.J.) ZUCHETMAN (S.D.)
Dépôts splèniques radiologiquement visibles dans une anémie à cellules falciformes.
pp. 47-52. The american journal of Roëntgenology - Radium therapy and nuclear medicine Springfield 7516 (Juin 1956).

233 - JAFFE (R)
Virchows arch. F. Path. Anat. 1927-265 (452).

234 - JAMKA (M.A.) FUJOKA (T) CILLO (D) TRANCHESIS (B) MONTENEGRO (M) et NETO (V.A.)
Cardio vascular aspects of S. cell. anemia (Rev. Hosp. Clin. Sao-Paulo. Octobre 1951 - 6 (211-228).

235 - JELLIFFE (D.B.) West Afric. Med. Journal 1952-1 (38-42).

236 - JELLIFFE (D.B.) Trans. Roy. Soc. Trop Med. Hyg. 1952 - 46 (169-184).

237 - JELLIFFE (D.B.) et HUMIPHREYS (J)
Les porteurs de cell. falciformes.
Dans le Nigeria occidental - Revue de 1881 cas au Yoruba (B.M.J. 23/2/1952 n° 4755 pp. 405-406)

238 - JELLIFFE (D.B.) et HUMPHREYS (J).
B.M.J. 1952 4774 (42-43)

239 - JELLIFFE (D.B.) Observations sur l'anémie à cell. falciformes à la Jamaïque (J. Trop. Med. Hyg. Nov. 1953-56 n° 11-257/61).

240 - JOHN (P.) WYATT et M. DAVID ORRA HOOD
Embolie graisseuse massive à la suite d'un infarctus de la moëlle au cours d'une anémie des cellules en croissant.
Arch. of Pathology - Chicago 53 : 3 (mass. 1952) pp. 233-238.

241 - JONES (M.C.) WETZEL (F.E.) et BLACK (B.K.)
Ann. int. med. 1948-29 (928-935).

242 - JOSEY (A.I.) Southern Med. J. 1939-32 (915-917)

243 - JENSEN W.N. RUCKNAGEL D.L. et JAPE TAYLOR W.
Relation Ship of sickling phenomenon to blood oxygene at Various sites in the body (studied by venous cathetexizations as contrasted with in vitro sckling. J. Lab. Clin. Med. A 56-48 n° 5 p. 822,

244 - KAPLAN (E.) - ZUELZES (W.W.) et NELL (J.V.).

Further studies of hemoglobin C. - The hematologic effects of hemoglobin C. alone and in the combination with sickle cell hemoglobin - Blood 1953-8ème - 735

245 - KAPLAN (E.) ZUELZER (W.W.) NEEL (J.V.)
A new inherited abnormality of hemoglobin and its interactions with sickle cell. hemoglobin.
Blood 1951-6- (1240-1259).
Am. Journ. dis child. 1952-83 (258-259).

246 - KAPLAN (E.) et LEWIS (S.R.)
Blood 1949-4 (947-957)

247 - KAMPMEIER (R.H.) - Arch. Neuropsy. 1936-36 (1323-1329).

248 - KELLY (W.H.) SWITZES (P.K.) MANGON (G.) Me CORD (W.M.) et CULP (F.B.)
Journ. Clin. invest 1947-26-1186.

249 - KEMP (N.F.) et HOSAY (J.J.)
Urol. Cut. Rev. 1950-54 (69-72)

250 - KILBOURNE (N.J.) J.A.M. Assoc. 1938-98 (1955-1960).

251 - KLINEFELTER (H.F.) Heart insickle cell. anemia (Am. J.An. Sc. 1942 203-35-51)

252 - KING (J.T.) et JANEWAY (C.A.)
Internat. Clin. 1937 3 (41-46)

253 - KRAFT (E.) et BERTEL (G)
Am J. Roentgen 1947-57 (224-231).

254 - KRYNSKI (S.) ARMINANTE (J.C.) et MILETTO (A.)
Anémie falciforme Hospital, mai 1952-41 n° 5-677-700.

255 - KULMS (W.J.) Blood 1949-4 (1240-1244).

256 - KUNKEL H.G. et WALLENIUS G.
New hemoglobin in Normal adult Blood-Science 1955-122 p. 288.

257 - KUNZ (H.W.) PRAH (E.L.) MELLIN (G.W.) et CHUNG (M.W.)
Altération de la concentration urinaire dans l'anémie à cellules falciformes. Pédiatries, Sprinfield pp. 352-356-13- 4/4/54.

258 - LANGE (R.D.) MISMICH (V.) et MOORE (C.V.)
Effet de la Tension d'oxygène et du Ph sur la déformation et la fragilité mécanique des erythrocytes des malades atteints d'anémie à cell. en faucilles (J. Lab. Clin. Med. mai 1951 - 37 n° 7 - 789-802)

259 - LANDON (J.F.) et LYMAN (A.V.)
Am Journ. Med. Sc. 1929-178 (223-228)

260 - LANDON (J.F.) et PATTERSON (H.A.)
Jour Pediat. 1935-7 (472-477).

261 - LANDSTEINER (K.) et LEVINE (Ph)
Jour Immunol.1929-16 (123)

262 - LANGUILLON (J.)
L'anémie à hématies falciformes (à propos de 6 observations personnelles chez des noirs de la Guadeloupe.
(Rev. Col. Med. Chir. 15/5/1951 - n° 190-114-126). Le Sang 1951-22 565 et 732)

263 - LANGUILLON (J.) L'anémie à hématies falciformes (à propos de 2 observations chez des Noirs de la Guadeloupe (Som. Hôp. Paris 2-6 sept. 1952-28 n° 65-66-2.559-2.563-).

264 - LASH (A.F.) Am. Jown. C'st. Gynec. 1934-27 (79-84)

265 - LANZA (P.) Boll. Soc. Med. Chir. Catania 1944-12 (348)

266 - LAMIBOTTE - LEGRAND (J. et C.)
L'anémie à hématies falciformes en Afrique Noire (Sang 1952-23, n° 7 560-567).

267 - LAMBOTTE-LEGRAND (J. et C.)
Anémie drépanocytaire et homozygotisme (à propos de 300 cas, 5ème cong. intern. de trans. sanguines Paris 1954 p. 479

268 - LABORIT (H.) Presse Médicale 1952-60 (573-575).

269 - LEGANT (O.) et BALL (R.P.)
Radiology (1948-51 p. 697-707)

270 - LASSEN (O.L.) RANNEY (H. 14)
Filter paper électrophoresis of human hemoglobin (J. of Clin. Inv. 1953-32-1070).

271 - LEHMANN - HAND RAPER - A.B.
Maintenance of a high Sickling rate in African Community B.M.J. 2 - 233 - 1956.

272 - LEHMANN H. Distribution of the sickle cell. gene. Eng. revue 1954-46.

273 - LEHMANN H. Cut bush M. Sickle cell. trait in southern India B.M.J. 1952-404.

274 - LEHMANN H. Nature 1951 167 (931-933).

275 - LEHMANN H. et RAPES (A.B.)
Nature 1949-164 (494-495), Concours médical 1951-73 (2977 2978) (M. de Lestrange).

276 - LEHMANN H. et MILME (A.H.) East Afric. Med. Journ. 1949-26 (247-754)

277 - LEHMANN (H.) et CHOREMIS (C.)
Lancet 1952-262 (1068-1069).

278 - LEIGHT (L.) SNIDES (T.H.) CLIFFORD (G.O.) et HELLEMS (H.K.)
Studes hémodynamiques sur l'anémie à cellules falciformes (circulation, nov. 1954-10, n° 5 653-662).

279 - LEIVY (F.E.) et SCHNABEL (T.G.)
Am. J. Mec. Scie. 1932-183 (381-398)

280 - LE POULLAIN R.
Les hémoglobines normales et pathologiques du nourrisson et de l'enfant. Thèse Dact. Med. Mass. 1956.

281 - LEVANT (B.) et STEPT (W.)
Journ. Urology 1948-59 (320-329)

282 - LEVIN (W.C.) GREGORY (R.) et BENNETT (A.)
Journ. Lab. Clin. Med. 1947 32 (1433).

283 - LEW (J.) Arch. Path. 1929 - 7 (820-826)

284 - " " Arch. int. Med. 1929-3 (47-54)

285 - LEWALD (L.T.) Radiology 1932 - 18 (792-798)

286 - LEWIS (J.H.) Biology of the Negro (Chicago Univ. press. 1942-235)

287 - LEWIS (A.W.) Am. Journ. Obst. Gynec. 1937 33 (687-671)

288 - LIEVRE (J.A.) et RENIER (J.C.)
Un cas d'anémie à hématies falciformes avec lésions osseuses (B.M. Soc. Med. Hôp. Paris 1053-69 n° 13-14, 361-368.

289 - LINHARD (J.) Bull. Med. A.O.F. 1951-8 (37-40)

290 - LIQUORI (A.M.) Nature 1951-167 (950-951)

291 - LIQUORI (A.M.) et BESTINOFF (F.)
Ricerca Sc. 1951-21 (1200-1209)

292 - LONDON (I.M.) SHEMIN (D) et RITTENBERG (D)
Journ. Biol. Chem. 1948-173 (797-798)

293 - LONDON (I.M.) SHEMIN (D) WEST (R.) et RITTENBERG (D.)
Journ. biol. Chem. 1949-179 (463-484)

294 - MACHT (S.H.) ROMAN (S.W.)
Modifications des os dans l'anémie à hématies falciformes (Radiology Nov. 1948-51-697-707)

295 - MACKEY (J.P.) East Afric. Med. Journ. 1949-26 (172-173)

296 - MACHADO (O.) Arch. Med. Inf. (Cuba) 1932-1 (438-461)

297 - MACHADO (O.) et AROSTEGNI (O.)
Arch. Med. Inf. (Cuba) 1941-10 (91)

298 - MAGGIORE (S.) Athena 1936 - 5 (260).

299 - MALLORY (T.B.) New England Jour. Med. 1941-225 (626-630).

300 - MANDEVILLE (F.B.) Radiology 1930-15 (72).

301 - MARGOLIES (M.P.) Sickle cell. Anemia A composite study and survy - Medicine 1951-30 (357-443).

302 - MARGOLIES (M.P.) La fréquence des cellules falciformes. (Am. J. Med. de Mass. 1951-221-n°3 - 270-272).

303 - MAKRYCOSTAS (H) Wien. Arch. f. Inn. Med. 1940-33 (390-392).

304 - MARQUEZY (R.A.) BACH (M) TRELAT (J) et TROISIER Anémie à hématies falciformes (B.M. Soc. Med. Hôp. Paris 1er - 8 juin 1951 - 67 n° 19-20. 797-800).

305 - MARTINAK (R.E.) Am. Jour. Obst. Gynec. 1947-53 (332-334).

306 - MASON (V.R.) Handbook of hematology - Mal. Downey N.Y. 138 - Paul B Hoebes 2331-2347.

307 - MAYES (N.Y.) State J. Med. 1951-51 (2785-2786).

308 - MERA (B) Bol. Offic. Sanit. Panam 1943-22 (680-682).

309 - MICKLES (E.E.) et DIGGS (L.W.) Am. J. Clin. Path. 1950 20 (861-864).

310 - MIYAMOTO (K) et KORB (J.H.) South. Med. Jour. 1927-20 (912-916).

311 - MABAYOJE (J.O.) Sickle cell. Anemia - Major disease in West Africa B.M.J. 1956 p. 1945 (0).

312 - MONTESTRUC (E) Rapport sur le fonctionnement technique de l'institut Pasteur de la Martinique en 1946 (113-115).

313 - MONTESTRUC (E) et CAUBET (P) Arch. Int. Past. Marti. 1948-1 (3-7).

314 - " Arch. Inst. Past. Marti 1951 (4) 28.

315 - MOORA (R.A.) BRASS (W) and FOY (H) Sickling and Malaria (Med. Memoranda) Brit. M.J. - 3 - 630 - 1954.

316 - MOORE (S) Jour. Missouri Med. Assoc. 1929-26 (561-564).

317 - MORAGUES (V) Rev. Med. Trop. Parasit. Bat. Clin. Bab. (Cuba) 1941-7 (90-94).

318 - MORRISSON (M) SAMWICK (A.A.) et LANDSBERG (E)
Am. Journ. Dis. Child. 1942 - 64 (881-887).

319 - MUELLER (Ch.W.) BILA (R.S.) et LAPP (W.A.)
L'anémie à cellules falciformes et la grossesse
(N.Y. State J. Med. 15/3/1950 - 50 n°6 -
686-688).

320 - MUELLER (Ch. W) LAPP (W.A.) et CANNIZZARO (F)
Maladie à cellules falciformes et grossesse
(N.Y. State J. Med. 15/4/1951 - 51 n°8.
1067-1068).

321 - MULHERIN (W.A.) et HOUSEAL (R.W.)
Tr. Sect. Dis. Child. 1924 (77-78).

322 - MUNOZ - TURNBULL (J)
Boll. Med. Phosp. Inf. (Mexique) 1950 (3-13)

323 - National institute of Health. Composium sur les hémoglobines.
(6/1/1953) Blood. 1953 - 8 - 836.

324 - NEBER (J) et DAMESHEK (W)
Blood 1947 - 2 (371-380).

325 - NELL (J.V.) L'hérédité du phénomène falciforme, remarques
sur la maladie à cellules en faucilles.
(Blood. Mai 1951-6 n°5 389-413).

326 - NEEL (J.R.) WELLS (I.C.) et ITANO (H.A.)
Différence familiale dans la proportion de
l'hémoglobine présente chez les sujets à héma-
ties falciformes.
(J. Clin. Invest. Oct. 1951 - 30 n°10 1120-1124)

327 - NEEL Familial differencies in the proportion of
abnormal hémoglobine present in the sickle
cell trait.
(J. Clin. Invest. 1951-30-1120).

328 - NEEL (J.V.) ITANO (H.A.) et LAWRENCE (J.S.)
2 cas de maladies à cellules falciformes dus
à la combinaison des gènes de Thalassémie et
d'hémoglobine falciforme.
(Blood - Mai 1953 - 8 à 5 - 434-443.

329 - NEEL (J.V.) The inheritance of Sickle cell anemia
Sciences 1949-110-64.

330 - NEEL (J.V.) Perspectives in the genetics of sickle cell
disease. Blood 1952-7-4-467.

331 - NEEL (J.V.) Implications of some recent developpments in hematological genetics (Am. J. Hum. Genetics 6-208-1954).

332 - NENDA (P.M.) et ROSEN (M.S.)
Journ. Lab. Clin. Med. 1945-30 (456-458).

333 - NOGUIERA (J.P.) DEMATOS COITO (A) et FENEIRA (E)
Anais do inst. Med. Trop. 1950-7 (239-251).

334 - NOYES (R.W.) Am. Journ. Obst. Gynec. 1946-52 (469-473).

335 - OGDEN (M.A.) Arch. Int. Med. 1943-71 (164-182).

336 - OHRENSTEIN (I.R.) Journ. Pediat. 1948-33 (186-189).

337 - O'ROKE (E.C.) Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1936-34 (738).

338 - ORSINI (A) BADETTI (L)
Nosologie, étiologie et pathogénie des Thalassémies. Rapport au 15ème Congrès des Pédiatres de langue française. Marseille 1955.

339 - PAGE (E.W.) et SILTON (M)
Am. J. Obst. Gynec. 1939 - 37 (53-59).

340 - PALES (L) et LINHARD (J)
Bull. Med. AOF. 1950 - 7 (103-107).

341 - PALES (L) et LINHARD (J)
Presse médicale 1951 - 59 (1582).
Anthropologie 1952-56 (53-86).

342 - PASENT (J) Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 1950-30 (47-53).

343 - PATTERSON (R.H.) WILSON (H) et DIGGS (L.W.)
L'anémie à cellules falciformes (problème chirurgical). Nouvelle observation sur les implications chirurgicales et l'anémie à cellules falciformes (Surgery Août 1956-28 n°2 p. 393-403)

344 - PAULING (L) ITANO (H.A) SINGER (S.J.) WELLS (I.C.)
Sickle cell anemia asmolecular disease.
Science 1949 - 110 - 543.

345 - PAULING (L) ITANO (H.A.) WELLS (I.G.) SCHROEDER (W) KAY (L.N) SINGER (S) COREY (R.B.)
Sickle cell anemia hemoglobin. Science 1950 III - 549.

346 - PAWAN (J.L.) Ann. Trop. Med. Parasit 1937-31 (271-274).

347 - PENA SOBRINHO (O) et HERMETO (A)
Brasil. Med. 1946-60 (14).

348 - PENNA DE AZEVEDO (A)
Mem. Int. Oswaldo Cruz 1937-32 (517-520).

349 - PEROSA (L) M. RAMUNNI. BINI (L) MANGANELLI (G)
La genèse des drépanocytes. Acta haematologica Bâle - 18 - 4 Octobre 1957 pp. 225-260.

350 - PERUTZ (M.I.) et MITCHISON (J.M.)
Nature 1950-166 (677-679).

351 - PERUTZ (M.F.) LIQUORI (A.M.) et EIRICH (F)
Nature 1951-167 (929-931).

352 - PIAGGIO BLANCO (R) PAJEYRO (P) et DIGHIERO (J)
Arch. Urug. Med. Cir. Esp. 1947-30 (424-435).

353 - PHILIPPS (A.A) Journ. Nat. Med. Association 1944-36 (88-89).

354 - POLLOCK (L.H.) et DAMESHEK (W)
Am. Jour. Med. Sci. 1934-188 (822-834).

355 - PONDER (E) Jour. Exper. Biol. 1945-21 (77-83).

356 - PONDER (E) Ann. N.Y. Acad. Sc. 1947-48 (579-614).

357 - PONS (J.A.) et OMS (M)
Biol. Asoc. Med. Porto-Ricco 1934-26 (367-371).

358 - PONTONI (L) Haematologica Arch. 1939-20 (657-724).

359 - PORTIER (A) CABANNES. MASSONNATJET THIEBAULT (R)
Enquêtes systématiques sur la drépanocytose chez l'indigène musulman algérien (Algérie Med. Février 1954-58 n°2 185-191).
(Vème Congrès Intern. de Transf. Sang. Paris 195 p. 427).

360 - PORTIER (A) MASSONNAT (J) et ZEVACO (P)
Algérie médicale 1952 - 56 (23-29).

361 - POWELL (N.N.) RODARTE (J.G.) et NEEL (J.V.)
Blood 1950-5 (887-897)

362 - PRATT-THOMAS (H.R.) et SWITZO (P.K.)
Arch. Path. 1950-49 (159-162).

363 - PRITCHARD (P.M.M.) Anémie à cellules falciformes (Proc. Roy. Soc. Med. Avril 1951-44- n°4-298).

364 - RANGEL BALLVE (M) Rev. Med. Rio Grande Do Sul. 1946-2 (244-254).

365 - RAPER (A.B.) La maladie à cellules falciformes en Afrique et en Amérique. Comparaison (J. Trop. Med. Hyg. Mars 1950-53- n°3 - 49-53).

366 - RAPER (A.B.) Sickling in relation to morbidity from malaria and other diseases. B.M.J. 1956 - p. 965 (O).

367 - RAPER (A.B.) Malaria and the sickling trait.(B.M.J. 1 : 1186-1955).

368 - RAPER (A.B.) East Afric. Med. J. 1952 (29) (125-127).

369 - RAPER (A.B.) " " " " 1949-26 (14-22).

370 - RAPER (A.B.) " " " " 1948-26 (281).

371 - RAPER (A.B.) Lancet 1951-261 (225).

372 - RAY (E.S.) et CECIL (R.C.)
Southern. Med. Jour. 1944-37 (543-545).

373 - REBUCK (J.V.) WOODS (H.L.) et MONAGHAN (E.A.)
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1948-68 (220-222).

374 - REID (R.D.) West Africa. Med. J. 1936-9 (15).

375 - REINHARD (E.H.) MOORE (C.V) DUBACH (R) et WADE (L.J.)
Journ. Am. Med.
1 - Assoc. 1943-121 (1245)
2 - Journ. Clin. Invest. 1944-23 (682-698).

376 - REYNAUD (J) Différenciation par électrophorèse sur papier des hémoglobines humaines des types adultes, foetal drépano. Cr. Soc. Biol. Marseille 1953 147-9 et 10 - 838.

377 - RICH (A.R.) Bull. J. Hopkins hosp. 1928-43 (398).

378 - RIGDON (R.H.) Southern Med. Journ. 1949-42 (1032 - 1037).

379 - ROBERTS (D.F.) and LETTMANN (H)
Sickle cell search for abnormal haemoglobin in some souther sudanese people. B.M.J. 1955 p. 519 (O).

380 - ROBERTSON (W.M.) et FINDLAY (G.M.)
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1947 - 40 (435-446).

381 - ROBINSON (S.S.) et TASKER (S)
California West. Med. 1946-64 (250-252).

382 - ROBINSON (H.A.) MICHIGAN (J)
Med. Soc. 1937-36 (964-966).

383 - ROBINSON (I.B.) et SARNAR (B.G.)
Etudes radiologiques des mâchoires et des maxillaires dans l'anémie à cellules falciformes.
Radiology Dehort 4 avril 1952 - 58 pp. 517-523.

384 - ROCHEY et DERRIEN (Y)
Rev. Hemat. 1951-6 (470-484).

385 - ROCHE (J) DERRIEN (Y)
Les hémoglobines humaines et les modifications physiologiques et pathologiques de leurs caractères. Le sang 1953 - 24 - 297.

386 - ROCHE (J) DERRIEN (Y) DIACONO (G) DURIEUX (J) LAURENT (G) REYNAUD (J) ROUX (M) BANGIEZ (J)
Caractère des tares sicklémiques et thalassémiques dans une famille tunisienne.
Revue d'hémato 1956 - 11 - 1 - 26.

387 - ROCHE J. DERRIEN Y. LAURENT G.
Sur les fractions alcalino-résistantes des hémoglobines dans les anémies drépanocytaires
C.R. Soc. Biol. 1953-147-957. Presse Médicale 1953 p. 952.

388 - ROCHE (J) DERRIEN (Y) (Marseille) Pierre GALLAIS et Marie ROQUES
Sur les hémoglobines des sangs humains à drépanocytes (hématies en "faucilles" ou drépanocytes). Presse Med. 1953 p. 11.

389 - ROCHE (J) DERRIEN (Y) GALLAIS (P) et ROQUES (M)
C.R. Soc. Biol. 1952-146 (889-891).

390 - ROSE (C.B.) Radiology 1929-13 (508-514).

391 - ROSENFELD (S) et PINCUS (J.B.)
Am. J. Med. Sci. 1932-184 (674-682).

392 - ROSENFELD (G) Rev. Brasileira Med. 1947-4 (753-756).

393 - ROSENFELD (G) Hospital (Bresil) 1944-25 (845-854).

394 - ROSOKOFF (J) et BRODIE (E.L.)
Journ. Urology 1946-56 (544-546).

395 - G. RUHEN STROTH (N.P)
Facteurs génétiques de l'anémie à cellules falciformes. Sem. D. H. de Paris 1958 p. 1598. Deutsche Medizinische Wochenschrift (Stuttgart). 82 : 39 (27/9/1957) pp. 1673-1708.

396 - RUSSELL (H) et TAYLOR (C.J)
West Afric. Med. Janv. 1932-5 (68-69).

397 - RYAN (J.E.) FULLER (R.H.)
U.S. Armed forces Med. J. 1951-2 (623-633).

398 - RYERSON (C.S.) SCOTT (C) et TERPLAN (K.L)
Folia haemat. 1935-53 (353-369).

399 - SAAL (J) Bull. Hosp. Joint. Dis. 1945-6 (41-46).

400 - SASS (M) L'A.C.T.H. et la cortisone dans le traitement de l'anémie à cellules falciformes (New England J. Med. 10 Avril 1952 - 246 n°15 - 583-584).

401 - SAUGRAN (M) Premières recherches sur la sicklémie à Madagascar (Bull. Soc. Path. Exot. 1954 - 57 n° 4 - 631).

402 - SAINT PIERRE (M) Sur la diversité et la multiplicité des hémoglobines (de l'adulte, du foetus et d'anémiques à drépanocytes) Thèse doct. Pharm. Mars 1952 n°3.

403 - SAWAN (E) et CAWLEY (R.D.)
Clin. Proc. Child. Hosp. 1947-3 (241-243).

404 - SAWITSKY (A) ROWEN (M) et MEYER (L.M)
Journ. Lab. Clin. Med. 1949-34 (178-185).

405 - SARMENTO (A) Anais do inst. Med. Trop. 1944 - 1 (345-350).

406 - SCHELL (N.B.) MAC GINLEY (J.M.)
Sickle cell hémoglobin C disease.
A.M.A. Am. J. of diseases of children 1956 91 - I - 38.

407 - SCHMITT (E.C.) Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1934-28 (209-214). 1933-27 (201-206).

408 - SCHMITT (J.H.) Med. Clin. North. Amer. 1928 (11) (1171-1190).

409 - SCHNEIDER (R.J.) LEVIN (W.C) et HAGGARD (M.E.)
Jour. Lab. Clin. Med. 1949-34 (1949-1253).

410 - SCHNEIDER (R.G.) LEVIN (W.C.)
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950-75 (110-114)
jour. Lab. Clin. Med. 1950-36 (985).

411 - SCHROEDER (W.A.) KAY (L.M.) et WELLS (I.C.)
Jour. Biol. Chem. 1950-187 (221-240).

412 - SCHWARTZ (S.O.) FITZ PATRICK (W.J.) MASON (J)
Acta haematologica Bâle pp. 43-46-7 1er Janvier 1952. Incidence de la drépanocytose.

413 - SCHAEFER (B.F.) Med. Ann. Dist. Columbia 1942-11 (392-396).

414 - SCOTT (R.B.) BAUKS (O) JENKINS (M.E.) CRAWFORD (R.P.)
Etude de l'anémie à cellules falciformes. Manifestations cliniques de l'anémie à cellules falciformes chez l'enfant. The J. of Pediat. St. Louis 39 - 4 octobre 1951 pp. 460-471.

415 - SCOTT (R.B.) FREEMAN (L.C.) et FERGUSON (A.D.)
Etudes sur l'anémie à cellules falciformes (Pediatrics Septembre 1954 - 14 n°3 209-214).

416 - SCOTT (R.B.) CRAWFORD (R.P.) et JENKINS (M.E.)
Am. J. Dis. Child. 1948-75 (842-849).

417 - SCRIVER (J.B.) VAUGH (T.R.)
Canad. Med. Ass. Jour. 1952-2 (623-633).

418 - SEIDLER (V.B.) BRAKELEY (E)
J. Am. Med. Ass. 1940-114 (2082-2085)

419 - SEIFE (M) et REICH (C)
L'anémie à cellules falciformes au cours de la grossesse. (N.Y. State J. Med. Mars 1951 51 - n°6 - 769-771.)

420 - SEGURA (G) DONIRI (L) GIUSTI (C.L.)
Dia. Med. (Argentine) 1942-14 (1116-1118).

421 - SEGURA (G) RADICE (J.C.) DONIRI (L) GIUSTI (C.L.)
Rev. Ass. Med. Argentina 1944-58 (731-739).

422 - SERGENT (E) C.R. Soc. Biologie 1905-58 (51).

423 - SCHNEIDER (M) et Coll.
Syndrome de Water House-Friderichsen associé à un avortement septique et une affection à cellules falciformes (N.Y. State J. Med. 1er Juillet 1952 - 52 n° 13 - 1677-1678).

424 - SHERMAN (I.J.) Bull. J. Hopskins Hospital 1940-67 (309).

425 - SHARP (E.A.) SCHLEIGER (E.M.)
Am. J. Clin. Path. 1936-6 (580-590).

426 - SHARP (E.A.) WONDER HEIDE (E.C.)
J. Clin. Endocrin. 1944-4 (505-510).

427 - SHEN (S.C.) CASTLE (W.B.) et FLEMING (E.M.)
Science 1944-100 (387).

428 - SHEN (S.C.) FLEMING (E.M.) CASTLE (W.B.)
Blood 1949-4 (498-504).

429 - SHOTTON (D) CROCKETT (C.L.Jr.) et LEAVELL (B.S.)
Splénectomie dans l'anémie à cellules en faucilles relation d'un cas et revue de la littérature.
Blood Avril 1951-6 n°4 (365-371).

430 - SIGHTS (W.P.) et SIMON (S.O.)
Jour. Med. 1931 - 12 (177-178).

431 - SILVESTRONI (E) BIANCO (I)
Una nuova entita nosologica : la malattia microdrepanocitica (Haematologica 1946-29-445).

432 - SILVESTRONI (E) BIANCO (I)
La malattia microdrepanocitica. Il pensiero scientifico. Ed. Roma 1955 1 vol. 138 p.

433 - SILVESTRONI (E) et BIANCO (I)
Aspects génétiques de la drépanocyténamie et de la maladie microdrepanocytique.
Blood 4 Avril 1952 pp. 429-435.
The journal of Hematology New-York.

434 - SILVESTRONI (E) et BIANCO
Policlinico (Sez-Prat.) 1948-55 (1207-1212)
1949-56 (501-508).

435 - SILVERA (W.D.) et JELLIFFE (D.B.)
Jour. Trop. Med. Hyg. 1952-55 (73-79).

436 - SINGER (K) Pathogénie de l'anémie à cellules falciformes.
Am. J. of clinical Pathology.
Baltimore 21 : 9 (Sept. 1951) pp. 858-865.

437 - SINGER (K) CHERNOFF (A.I.) et SINGER (L)
Etudes sur les hémoglobines anormales. I Démonstration de leur présence dans l'anémie à cellules en faucilles et autres troubles hématologiques par la dénaturation de l'alcali. (Blood Mai 1951 6 - n°5 pp. 413-428).

438 - SINGER (K) CHERNOFF (A.I.)
Etudes sur les hémoglobines anormales.
IV : Rapports de l'hémoglobine de type S (cell. falciformes) et de l'hémoglobine de type F (alcalino-résistante) dans l'anémie à cellules falciformes (Blood, Janvier 1952-7 n°1 - 47-52).

439 - SINGER (K) et FISHER (B)
Etude sur les hémoglobines anormales.
V : Distribution de l'hémoglobine de type S (cellules falciformes) et de l'hémoglobine de type F (alcalino-résistante) parmi les globules rouges de l'anémie à cellules falciformes.
(Blood Décembre 1952-7 n°12 1216-1226).

440 - SINGER (K) MOTULSKY (A.G.) et WILE (S.A.)
Crise aplastique dans une anémie à cellules en faucilles. (J. Lab. Clin. Med. Mai 1950-35 n°5 - 721-736).

441 - SINGER (K) Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal hemoglobins (The am. J. of Medicine Avril 1955 Vol. XVIII n°4 p. 633).

442 - SINGER (K) SINGER (L) and GOLDBERG
Studies on abnormal hemoglobin XI. Sickle cell. Thalassemia disease in the Negro. The significance of the S+A+F and S+A patterns obtained by hemoglobin analysis. Blood 10 : 405-1955.

443 - SINGER (K) JOSEPHSON (A.M.) SINGER (L) HELLER (P) et ZIMMERMAN (H.I.)
Studies on abnormal hemoglobins XIII HbS. Thalassemia disease and HbC. Thalassemia disease in siblings. Blood 1957 XII p. 593.

444 - SINN (H.J.) Med. Journ. Australia 1949 -I (579-581).

445 - SKOGG (A.L.) Southern Med. J. 1939-32 (915-917).

446 - SKOGG (A.L.) " " " 1940-33 (714-723).

447 - SMITH (E) ROSENBLATT (Ph) et BEDO (A.V.)
La crise d'anémie à cellules falciformes.
J. Ped. Décembre 1953-43 n°6 pp. 655-660.

448 - SMITH (E.V.) CONLEY (O.L.)
Filter paper electrophoresis of human hemoglobins with special reference to incidence and clinical significance of hemoglobin C.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1953 93-94.

449 - SPILZINGER (J.M.) Sem. Med. (Argentine) 1943-50 (13-23).

450 - SPIVACK (M) Am. Journ. Obst. Gynec. 1945-50 (442-446).

451 - SPRAGUE Role of spleen and effect of splenectomy in sickle cell. J.A.M.A. 1958 Vol. 168 p. 224 ab.

452 - SPROULE Cardiopulmonary alterations in anemia sickle cell disease and variants. J.A.M.A. 1958 - 167 p. 900 ab.

453 - SODEMAN (W.A.) et BURCH (G.E.)
New-Orleans Med. Surg. Jour. 1937-90 (156-158).

454 - SOLON VERAS. T DEMETRIAS. JES. S. MANIOS.
L'anémie falciforme en macédoine.
Le Sang. Paris 24-7 (1953) pp. 613-621.

455 - STASNEY (J) Am. Journ. Path. 1943-19 (225-235).

456 - STEINBERG (B) Arch. Path. 1930-9 (876-897).

457 - STEWART (J.W.) MACIVES (J.E.)
Anémie à cellules falciformes et hémoglobine D chez une mulatresse.
The Lancet (Londres) p. 23-25 - 270 : 6906 (7 Janvier 1956).

458 - STEVENS (A.R.) GILL (E)
L'anémie à hématies falciformes.
Deustche Medizinische Wochenschrift. Berlin 81 : 1 (6 Janvier 1956) pp. 26-29.

459 - STEWART (W.B.) Am. J. Dis. Child. 1927-34 (72-80).

460 - STURGEON (P) ITANO (H.A.) BERGREN (W.R.)
The interaction of hemoglobin S with hemoglobin D. (Blood. May 1955 Vol. X n°5).

461 - STURGEON (P) ITANO (H.A.) et VALENTINE (W.N.)
Blood 1952-7-350-357.

462 - STURGIS (C.C.) Hematology 1ère édit. 1948 ; C.C. Thomas, Springfield illin. (325-340).

463 - SUCHETT-KAYE (A.I.) Brit. Journ. Ven. Dis. 1948 - 24 (148-150).

464 - SULLIVAN (B.H.) Ann. Int. Med. 1950 - 32 (338-342).

465 - Mc. SWEENEY (J.E.J.) MERMANN (A.C.) et WAGLEY (P.F.)
Am. Jour. Med. Sci. 1947-214 (542-544).

466 - SWITZER (P.K.) FOUCHE (H.H.)
Am. Jour. Med. Sci. 1948 - 216 (330-332).

467 - SWITZER (P.K.) Southern Med. J. 1950 - 43 (48-49).

468 - SYDENSTRICKER (V.P.) Further observation on sickle cell anemia.
Jour. Am. Med. Assoc. 1924 -83 - 12.

469 - SYDENSTRICKER (V.P.) Med. Clin. North. Amer. 1929 - 12 (1451-457).
Am. Jour. Dis. Child. 1923 - 26 (132-154).

470 - THOMAS (E.D.) MOTHLSKY (A.G.) WALTERS (D.H.)
Homozygous hemog.C Disease. Report of a case studies on the patho-physiology and neonatal formation of hemoglobin C.
The am. J. of Med. May 1955 (Vol. 18 - n°5).

471 - THOMAS (L) et STETSON (C.A.)
Bull. J. Hopkins Hosp. 1948-83 (176-180).

472 - TALIAFERRO (W.H.) et HUCK (J.G.)
Genetics 1923 - 8 (594-598).

473 - TEIXEIRA (W) Anais do inst. med. trop. 1944 - 1 (365-374).

474 - THOMPSON (R.K.) WAGNER (J.A.) et Mac LEOD (C.M.)
Ann. Int. Med. 1948 - 29 (921-928).

475 - TOMLINSON (W.J.) et JACOB (J.E.)
Jour. Lab. Clin. Med. 1945 - 30 (107-111).

476 - TOMLINSON (W.J.) Am. J. Med. Sci. 1945 - 209 (181-186).
(722-741).
Am. J. Clin. Path. 1941 - 11 (835-841)
" " " " 1945 - 21 (877-887).

477 - TOOL (C.D.) et NORTHRIP (R.U.)
Jour. Oklaoma. Med. Assoc. 1947 - 40 (231-235).

478 - TORRANCE (E.Q.) et SCHNABEL (T.G.)
Ann. Int. Med. 1932 (782-788) 6.

479 - TOSTESON (D.C.) SHEA (E) et DARLING (R.C.)
J. Clin. Invest. 1952 - 31 (406-411).
Potassium et sodium des hématies dans l'anémie à cellules falciformes.

480 - TORREGROSA Anemia hemolytic with sickle cell spherocytosis
T.J.O.T.A.M.A. 1956 Vol. 161 p. 762 ab.

481 - TORREGROSA (M.V.) ORTIZ (A) and VARGAS (D)
Sickle cell - Spherocytosis associated with hemolytic anemia. Blood 11 : 260-265 (March) 1956 New-York.

482 - De TRAVERSE et COQUELET
Les hémoglobines anormales et leurs associations.
Revue du praticien 8 - 1 - 69 1er Janvier 1958.

483 - TRAUB (E.F.) Rev. Zootec. (Argentine) 1943 - 30 (558).

484 - TRINCAO (C) Africa. Medica 1942 - 8 (229).

485 - TRINCAO (C) PINTO (A.R.) LEHMANN DE ALMEIDA (C) et GOUVEIA (F)
Anais do inst. Med. Trop. 1950 - 7 (125-129).

486 - TRINCAO (C) Anais do inst. Med. Trop. 1948 - 5 (357-400).
1944 - 1 (381-382).

487 - TROWELL (H.C.) East Afric. Med. J. 1945 - 22 (34-35).

488 - TROWELL (H.C.) et MUWAZI (E.M.K.)
Arch. Dis. Childhood 1945 - 20 (110).

489 - TROWELL (H.C.) East. Africa. Med. J. 1951 - 28 (509).

490 - UNDRITZ (E) Rev. Hematol. 1950 - 5 (644).
Arch. Julius Klaus Stift. 1946 - 21 (288-295).

491 - VALLEE (B.L.) LEWIS (H.D.) ALTSCHULE (M.D.) et GIBSON (J.G.)
Blood 1949 - 4 (467-478).

492 - VALLOIS (H.V.) Anthropologie 1950 - 54 (363-365).

493 - VALLOIS (H.) Les races humaines (Presses universitaires de France 1951).

494 - VAN DEN BERGHE (L) JANSSEN (P)
Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 1950-30 (1553-1566).

495 - VANDEPITTE (J.M.) LOUIS (L.A.)
The Lancet (Londres) 265 : 6790 (17/10/1953) pp. 806-810.
Diagnostic entre l'anémie à hématies falciformes et la présence d'hématies falciformes sans anémie.

496 - VANDEPITTE (J.M.) et PIETERS (G)
Ann. Soc. Belge. Med. Trop. 1952 - 32 (281-288).

497 - VANDEPITTE (J.M.) Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1952-46 (460-461).

498 - VAN DER SAR (A) Docum. Neerld. Indon. 1949 - 1 (270-277).
Revista policlin. Caracas 1943 - 12 (1-12).

499 - VANCE (B.M.) et FISHER (R.C.)
Arch. Path. 1941 - 32 (378-386).

500 - VAUBEL (E) Ergebn. d. Inn. Med. U. Kinderh 1937 - 52 (504-542).

501 - VAUCEL (M) Medecine Tropicale (Flammarion) 1952 (1795-1805).

502 - VERAS (S) DEMETRIADES (T) et MANIOS (S)
L'anémie falciforme en Macédoine (Sang 1953. n°7 613-621).

503 - VERAS (S) L'anémie falciforme en Macédoine. 15ème Congrès des Pédiatres de langue française Marseille 1955. Comm. p. 157.

504 - VOGT (E.C.) et DIAMOND (L.K.)
Am. J. Roentgen. 1930 - 23 (625-628).

505 - VRYONIS (G) Jour. Lab. Clin. Med. 1941 - 26 (1470-1473).

506 - WADE (L.J.) et STEVENSON (L.D.)
Am. Jour. Path. 1941 - 17 (47-54).

507 - WALKER (D.W.) et MURPHY (J.P.)
Jour. Pediat. 1941 - 19 (28-37).

508 - WALLACE (S.A.) et KILLINGSWORTH (W.D.)
Am. J. Dis. Child. 1935 - 150 (1208-1215).

509 - WASHBURN (R.E.) Virgina Med. Month 1911 - 15 (490).

510 - WASERMAN (C.F.) DHELLS (V.R.) et HERTZOG (A.J.)
Pediatrics 1952 - 9 (286-289).

511 - WATSON (J) STAHMANN (A.W.) et BILELLO (F.P.)
Am. J. Med. Sci. 1948 - 215 (419-423).

512 - WATSON (J) Blood. 1948 - 3 (465-469).

513 - WEENS (H.S.) Ann. Int. Med. 1945 - 22 (182-191).

514 - WEISS (W) et WARFE (S.O.)
Am. Rev. Tuberc. 1952 - 65 (735-743).

515 - WEISS (W) Réaction thérapeutique des noirs tuberculeux au trait des cellules falciformes (Ann. Int. Med. Mars 1953 - 38 n°3 523-527).

516 - WEISS (W) et STECHER (W)
Arch. Int. Med. 1952 - 89 (914-922).

517 - WEISS (P) ALTUNA (M.T.) et DIAZ (H.C.)
Actual. Med. Peruana 1935 - 1 (2).

518 - WEILL (I.F.) LERNER (H.H.)
Am. J. Roentgen 1948 - 60 (251-255).

519 - WEELLS (I.C.) ITANO (H.A.)
Radio of sickle cell anemia hemoglobin to normal hemoglobin in sicklemies.
(J. Biol. Chem. 1951-188-65).

520 - WEINER (S.B.) Journ. Mount-Sinaï Hosp. 1937 - 4 (88-91).

521 - WEINER (A.S.) Jour. Immuno 1945 - 50 (341).

522 - WERTHAM (F) MITCHELL (N) ANGRIST (A)
Arch. Neuro-psych. 1942-47 (752-767).

523 - WIGH (R) et THOMPSON (H.J.)
Radiology 1950-55 (523).

524 - WILSON (H) PATTERSON (R.H.) et DIGGS (L.W.)
Ann. Surg. 1950 - 131 (641-651).
L'anémie à cellules falciformes. Prob chirurgical.

525 - WINSOR (T) BURCH (G.E.)
Am. Heart. Jour. 1945 (29) (685-696).

526 - WINSOR (T) BURCH (G.E.)
Human Biology (1944) 16 (99-114)
Arch. Int. Med. 1945 - 76 (47-53)
Am. J. Med. Sci. 1944 - 207 (152-160)
J. Am. Medassa. 1945 - 129 (793-796)
Arch. Int. Med. 1944 (73) 41-52).

527 - WINTROBE (M.M.) Cardiovascular system in anemia, with note on paricular abnormalities in sickle cell anemia.
Blood. 1946 - 1 (121-128).
Clinical Hematology 1946 (501-526).

528 - WILLIAMS (A.W.) et MACKEY (J.P.)
Jour. Clin. Path. 1949 - 2 (141-142).

529 - WITWOET (J.Pierre) Thèse med. Paris 1956.
A propos d'un cas d'anémie à hématies falciformes
Considération sur l'état actuel des maladies drépanocytaires.

530 - WOLF (J) et LEVY (I.J.)
Le traitement de l'anémie à cellules falciformes par le chlorure de Cobalt (Arch. Int. Med. Mars 1954 - 93 n°3 387-396).

531 - WOLF (A.E.) Acta leidensia scholae Med. Trop. 1939 - 14 (288-300).

532 - WOOFTER (A.C.) DICK (W.S.) BIERRIRY (W.L.)
Arch. Int. Med. 1945 - 76 (230-233).

533 - WOLLSTEIN (M) KREIDEL (K.V.)
Am. Jour. Dis. Child. 1928 - 36 (998-1011).

534 - WYATT (J.P.) ORRAHOOD (M.D.)
Arch. Path. 1952 - 53 (233-238).

535 - YATER (W.M) MOLLARI (M)
J.Am. Med. Ass. 1931 - 96 (1671-1675).

536 - YATER (W.M.) HANSMANN (G.H.)
Am. J. Med. Sci. 1936 - 191 (474-484)

537 - YOUNGE (W.A.) Mc. INTOSOH (E.F.)
Jour. Nat. Med. Assoc. 1941 - 33 (130-132).

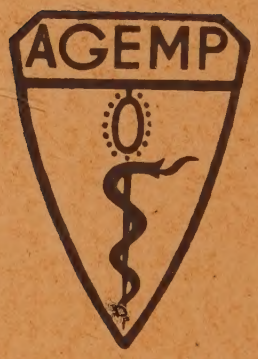
538 - ZABERDINOS (A) J. Am. Med. Ass. 1952 - 148 (549-550).
Anémie à cellules falciformes chez un adulte.

539 - ZARAPONKETIS (C.J.D.) MC. MASTER (J.D.) MOLTHAN (L) STEIGER (W.A.)
Lésion rénale apparente chez les individus présentant une anémie à cellules falciformes (The Am. J. of Med. Sci. Philadelphie 232 : 1 (Juillet 1956) pp. 76-82).

540 - ZIMMERMAN (S.L.) BARNETTI (R)
Ann. Int. Med. 1944 - 21 (1045-1049).

541 - ZIMRING (J.G.) N.J. State Jour. Med. 1946 - 52 (469-473).

542 - WHITE (J.C.) BEAREN (G.H.)
A review of the varieties of human hemoglobin in health and disease.
Jour. Clin. Path. 1954 - 3 - 175.



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-Ve
Téléphone : ODÉon 58-90